Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON
L. TELEKY UND H. ZANGGER

UNTER MITWIRKUNG VON
M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIČ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

16. BAND, 5. HEFT
MIT 28 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 12. SEPTEMBER 1958)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1958

Arch.
Gewerbepath.
Gewerbehyg.

Preis DM 27.—

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky und H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 130131

---

16. Band **Inhaltsverzeichnis** **5. Heft**

Norvilt, L., und W. di Biasi, Bioptische Lymphknotenuntersuchungen nach Daniels bei Silikose. Mit 4 Textabbildungen 503

Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. IV. Mitteilung. Die Bronchitis der Bergleute. Mit 1 Textabbildung . . . 511

Kobrle, V., und M. Chvapil, Veränderungen von Kollageneiweißstoffen im Verlaufe des Alterns und bei der experimentellen Silikose. Mit 2 Textabbildungen 526

Franke, W., Der Feuerstar in meßtechnischer Beziehung und gewerbehygienischer Bedeutung. Mit 4 Textabbildungen 539

Bättig, K., E. Grandjean, L. Rossi und J. Rickenbacher, Toxikologische Untersuchungen über Trimethylbenzol. Mit 5 Textabbildungen 555

Bister, F., G. Klavis, H. Köhler und H. Wittgens, Zur Gewerbetoxikologie von Anstrichstoffen auf Zinkchromatbasis. Mit 10 Textabbildungen . . . 567

Strenge, K., Eine Methode zum Nachweis geringer Selenmengen in der Luft und in biologischem Material. Mit 2 Textabbildungen 588

Grümberg, I., Ist die Silikose eine „Kollagenkrankheit?“ 592

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 503—510 (1958)

Aus der Dienststelle des Werksarztes der Bolidens Gruvaktiebolag in Boliden-Schweden (Leitender Arzt: Dr. L. Norviit) und dem Pathologischen Institut der Bergbau-Berufsgenossenschaft in Bochum (Leitender Arzt: Prof. Dr. di Biasi)

Bioptische Lymphknotenuntersuchungen nach Daniels bei Silikose

Von

L. Norviit-Boliden und W. di Biasi-Bochum

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. März 1958)

Lungenkrankheiten bieten oft differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Wenn die üblichen Methoden (Anamnese, Sputum- und Blutuntersuchungen, verschiedene röntgenologische Methoden, Bronchoskopie, cutane Reaktionen usw.) ausgenutzt sind, bleiben immer noch Fälle übrig, bei denen die Diagnose nicht mit genügender Sicherheit gestellt werden kann. Das betrifft auch die Silikose mit oder ohne Tuberkulose.

Hier scheint die sog. Scalenusbiopsie ein wertvolles neues diagnostisches Mittel werden zu können. Die Methode ist ziemlich neu, hat sich aber bei manchen Lungenkrankheiten bereits als diagnostisch brauchbar erwiesen. Sie besteht in einer Probeexcision und mikroskopischen Untersuchung einer bestimmten Lymphknotengruppe, die von der Fossa supraclavicularis aus operativ erreicht und entnommen werden kann.

Daß die supraclavicularen Lymphknoten bei verschiedenen Krankheitsprozessen beteiligt sind, ist den Pathologen bekannt. Bei Leichenöffnungen können Veränderungen dieser Lymphknoten festgestellt werden, und nicht selten werden durch ihre Vergrößerung und vielleicht auch Verhärtung auffallende Lymphknoten aus der Supraclaviculargegend zur Probe herausgeschnitten und zur mikroskopischen Untersuchung eingeschickt.

Daß auch ohne Vergrößerung und ohne deutlichen Tastbefund diese Lymphknoten bei der mikroskopischen Untersuchung zur diagnostischen Klärung beitragen können, ist dagegen vielen Ärzten noch wenig bekannt. Daniels hat 1949 auf diese diagnostische Möglichkeit aufmerksam gemacht. Er hat darauf hingewiesen, daß im Trigonum omoclaviculare Lymphknoten liegen, die leicht zu erreichen sind. In einem Raum, der medial von der Vena jugularis interna, unten von der Vena subclavia, lateral vom M. omohyoideus und hinten vom M. scalenus anterior begrenzt ist, finden sich im Fettgewebe fast regelmäßig einige Lymphknoten, auch wenn sie von außen nicht zu tasten sind. Sie gehören zur

Gruppe der tiefen Halslymphknoten und stehen mit den mediastinalen Lymphknoten in Verbindung. Von krankhaften Prozessen in den Lungen oder auch im Mediastinum entstehen in diesen Lymphknoten nicht selten Metastasen. Ihr Nachweis kann also die Diagnose intrathorakaler Krankheiten erleichtern. Dabei wird von Rouvière (1938), Drinker (1942) und Connar (1955) auf Grund ihrer Untersuchungen angegeben, daß der Lymphstrom von der ganzen rechten Lunge und von der unteren Hälfte der linken Lunge zu den tiefen Halslymphknoten der rechten Seite geht, während nur von der oberen Hälfte der linken Lunge die Lymphe die entsprechenden Lymphknoten der linken Seite passiert.

Die Lymphknoten sind leicht erreichbar. Von einem etwa 3 cm langen Hautschnitt dicht oberhalb des Schlüsselbeins und dicht lateral vom M. sternocleidomastoideus parallel zum Schlüsselbein kommt man, nachdem der seitliche Rand des Muskels etwas medianwärts verzogen oder ein kleines Stück eingeschnitten worden ist, unter dem Platysma und der Fascie auf das Fettgewebe. Die das Fettgewebe durchziehenden und die den Raum begrenzenden Blutgefäße, der N. phrenicus und links auch der Ductus thoracicus müssen geschont werden. Von allen Bearbeitern wird betont, daß die Herausnahme der Lymphknoten nur von erfahrenen Chirurgen vorgenommen werden darf, daß sie aber in ihrer Hand eine sehr einfache und gefahrlose Methode ist. Sie kann sogar bei ambulanten Patienten angewandt werden, erfordert andernfalls nur 2—3 Tage stationäre Behandlung. Abgesehen von Blutungen und vorübergehendem Lymphabfluß in einzelnen Fällen sind bisher Komplikationen nicht beobachtet worden.

Die Lymphknoten können aus dem Fettgewebe herauspräpariert oder, was noch einfacher ist, im ganzen mit dem Fettgewebe entnommen werden.

Daniels hat 1949 über 5 Fälle berichtet, bei denen 2mal eine Sarkoidose, 2mal Carcinommetastasen und 1mal silikotische Veränderungen gefunden wurden. 1951 veröffentlichten Weiss, Campell, Budenz und McCandless 2 Fälle mit histologisch festgestellter Sarkoidose. Bosmann, Orie und Hadders berichteten 1951 über 70 Fälle. 10mal konnten die Lymphknoten nicht gefunden werden; 28mal konnte in den Lymphknoten ein pathologischer Befund nicht erhoben werden. 19mal (14) wurde die Diagnose auf M. Boeck, 4mal (4) auf Hodgkin, 6mal (2) auf Tuberkulose, 2mal (1) auf Sarkom und 1mal (1) auf lymphatische Leukämie gestellt. In Klammern ist jeweils angegeben, wie oft die Diagnose bereits klinisch wahrscheinlich war. Bei Bronchialcarcinomen sahen sie die Methode als Hilfsmittel zur Beurteilung der Operabilität an. Enthalten die Lymphknoten Krebsmetastasen, so erübrigt sich ein weiterer Eingriff. Das war bei 4 von 30 Patienten der Fall, bei denen mit den übrigen Untersuchungsmethoden keine Metastasen nachgewiesen werden konnten. Norvhit, Carstensen, Odelberg und Wahlgren teilten 1952 24 Fälle mit. Histologisch konnte in den Lymphknoten die klinisch vermutete Diagnose Sarkoidose bei 15 von 21 Fällen bestätigt werden. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten später Schefts, Terill und Swindell 1953, Carstensen, Norvhit und Odelberg 1954, Connor 1955, Iversen 1956, Stürup, Westh

und Winslow 1956, Felton und Spear 1957, Linder 1957, Andrews und Klassen 1957.

Eine Veröffentlichung des Schweizers Chauvet scheint deswegen besonders wichtig zu sein, weil er bei einer größeren Zahl von Leichenöffnungen diese Lymphknoten untersucht hat und dadurch sicher feststellen konnte, daß, wenn in den Lymphknoten Veränderungen gefunden wurden, sie den Lungenveränderungen entsprachen. Selbstverständlich gibt es aber Fälle, in denen es von krankhaften Lungenveränderungen aus noch nicht zu metastatischen Veränderungen in den Lymphknoten gekommen ist. Ein negativer Befund beweist also, wie so häufig, nichts Sicheres, während ein positiver Befund einen Schluß auf die Lungenveränderungen zuläßt.

Vereinzelt sind auch silikotische Veränderungen in diesen Lymphknoten gefunden worden. Während Seghers, Orie, Hadders und Minderhout angaben, sie hätten in keinem Falle silikotische Veränderungen gefunden, und daher glaubten, daß diese Methode bei der Erkennung einer Silikose nicht von Bedeutung sei, haben kürzlich Auerbach und Villnow berichtet, daß, nachdem die Methode sich schon bei anderen Lungenkrankheiten bewährt hatte, jetzt auch in 2 Fällen von Silikose positive Befunde erhoben werden konnten.

In bisher 21 Fällen, bei denen die Lymphknoten von Bergleuten entnommen wurden, die längere Zeit dem Staube in Erzgruben ausgesetzt waren, haben wir die Lymphknotenuntersuchung nach Daniels angewandt. Alle, außer einem Fall, wiesen röntgenologische Veränderungen der Lungen auf. Bei 18 Fällen wurde eine Silikose vermutet, mit oder ohne gleichzeitige Tuberkulose. Bei keinem dieser Fälle war aber die Tuberkulose durch den Bacillenbefund bestätigt worden. Bei der Probeausschneidung konnten Lymphknoten in allen Fällen gefunden werden. Von 20 Lebenden wurden die Lymphknoten 18mal auf der rechten Seite, 1mal auf der linken Seite und 1mal auf beiden Seiten entnommen. Bei einem Obduktionsfall wurden die Knoten von beiden Seiten entnommen.

Die Bergleute, von denen die Lymphknoten untersucht worden sind, sind alle in den Erzgruben der Boliden-Gesellschaft in Nordschweden beschäftigt gewesen. Das Gestein enthält hier neben verschiedenen Metallen in wechselnden Mengen Quarz (etwa 20—85%). Der Gehalt an Eisen ist in dem Gestein durchschnittlich gering.

Die Ergebnisse sind folgende (Tabelle 1 und 2): Bei einem Fall ohne röntgenologische Lungenveränderungen konnte auch histologisch keine Besonderheit gefunden werden, in einem anderen konnte die klinische Diagnose M. Boeck histologisch bestätigt werden. Bei einem Patienten, bei dem klinisch ein M. Boeck und eine Silikose vermutet wurde, konnte nur die Silikose durch die Untersuchung der Lymphknoten bestätigt werden. Einmal wurde die klinische Diagnose „Tuberkulose" bestätigt. 9mal wurde eine Kombination von Silikose und Tuberkulose klinisch für wahrscheinlich gehalten. Nach den Lymphknotenbefunden wurden folgende Diagnosen gestellt: 1mal Tuberkulose, 1mal Tuberkulose und Silikose, 1mal Tuberkulose mit Verdacht auf Silikose, 1mal Verdacht

Tabelle 1. *Scalenusbiopsie bei Erzgrubenarbeitern*

Patient Nr.	Klinische Diagnose (Lungen)				Histologische Diagnose (Scalenuslymphknoten)			
	nichts Pathologisches	Morbus Boeck	Silikose	Tuberkulose	nichts Pathologisches	Morbus Boeck	Silikose	Tuberkulose
13	+				+			
5		+				+		
8 + 14		+	+				+	
3			+				+	
16			+				+ ?	
1			+				+	+
9			+				+	+
12			+		+			
17			+		+			
18			+		+			
19			+		+			
2			+	+			+	
7			+	+			+	
10			+	+				+
11			+ ?	+			+	+
15			+	+			+ ?	+
4			+	+	+			
20			+	+	+			
21			+	+	+			
6			+ ?	+			+ ?	
22				+				+

auf Silikose und 2mal Silikose, 3mal keine spezifischen Veränderungen. Von 8 Fällen, bei denen klinisch eine reine Silikose angenommen worden war, wurden in den Lymphknoten 2mal Tuberkulose und Silikose, 1mal Silikose, 1mal auf Silikose verdächtige Herde und 4mal nichts Sicheres mikroskopisch gefunden.

Tabelle 2. *Klinische Diagnose oder Teildiagnose (Lungen) bestätigt durch den histologischen Befund in den Scalenuslymphknoten*

Nichts Pathologisches . .	1 Fall von 1
Morbus Boeck .	1 Fall von 2
Tuberkulose . .	4 Fälle von 10
Silikose	7 sichere } Fälle von 18 3 verdächtige }

Zwei Beispiele mögen die Befunde belegen:

1. *Fall Nr. 3*, geb. 1918. Staub-Exposition 1943—1951 unter Tage in einer Grube von quarzreichem Bleierz, mit relativ hoher Staubkonzentration. Röntgenologisch seit 1951 ein silikoseähnliches Bild, das langsam fortgeschritten ist. 1956 zeigt es symmetrisch eine kleinfleckige und stellenweise konfluierende Zeichnung, meist ausgeprägt in den Oberfeldern und mit leichter Schrumpfung auf der linken Seite. Hili beiderseits etwas vergrößert (Abb. 1). Allgemeinzustand die ganze Zeit gut, Patient subjektiv beschwerdefrei. Zur histologischen Untersuchung werden 1956 von der linken Seite 2 Lymphknoten entnommen, ein oberflächlicher (tastbar in der F. supraclavicularis) und ein tiefer liegender (nicht tastbar vor der Operation).

Mikroskopisch: In dem Lymphknoten Herde und Stränge von Staubzellen, z. T. mit diffuser Fibrose, ferner einzelne rundliche hyalin-schwielige Knötchen (Abb. 2).

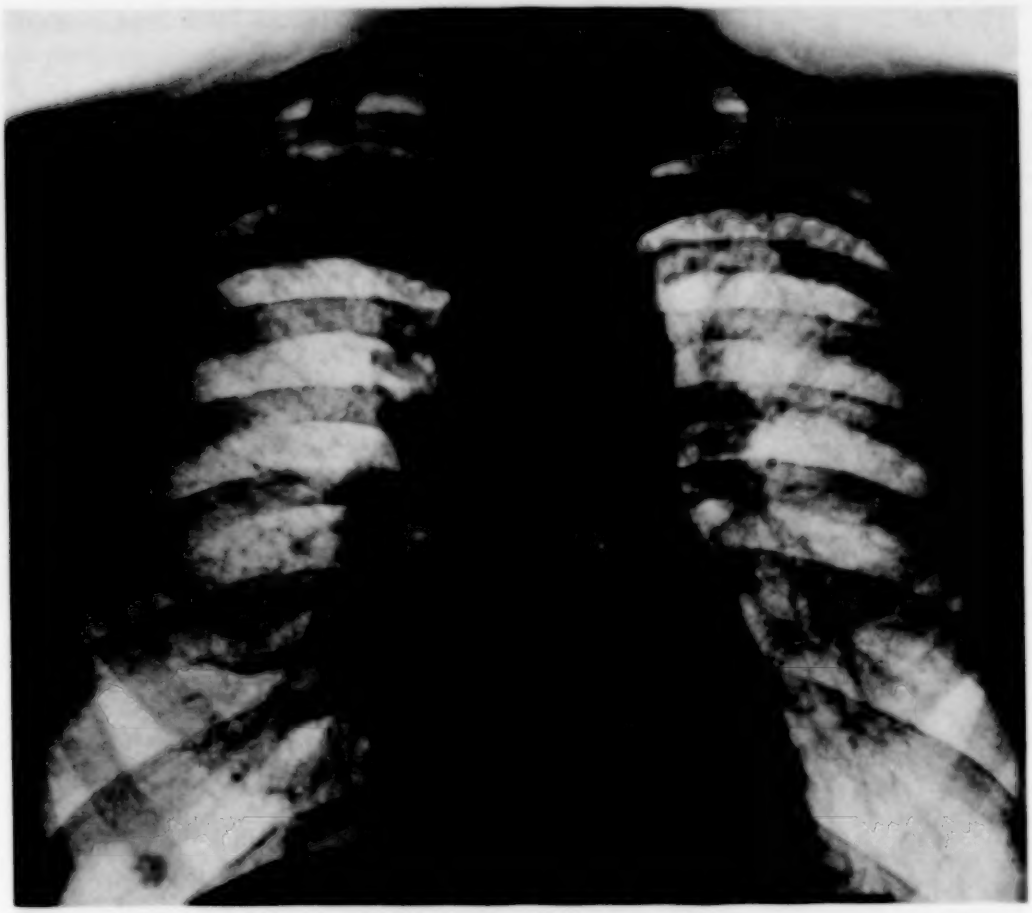


Abb. 1. Röntgenbild von Fall 3. Beschreibung im Text

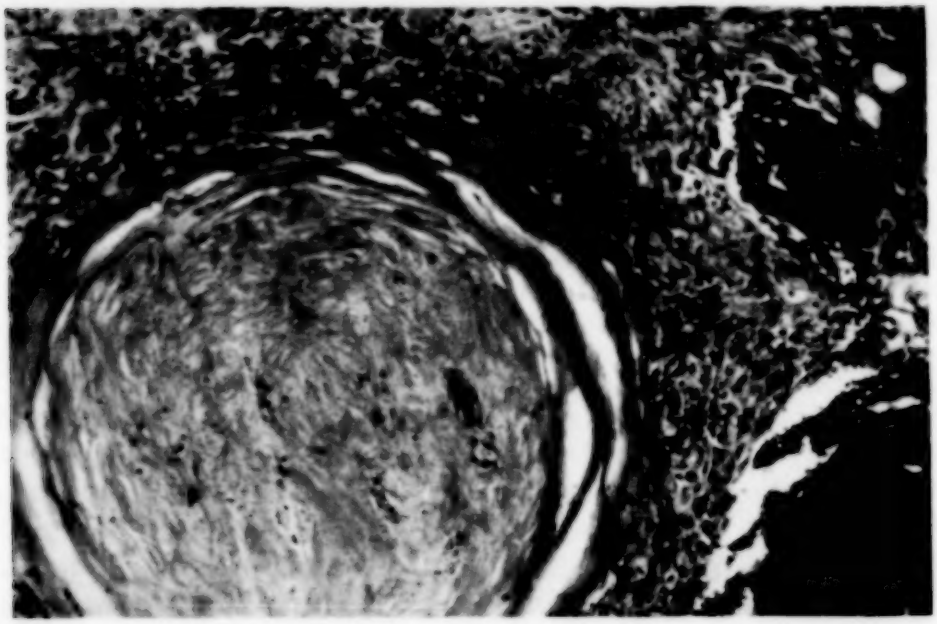


Abb. 2. Lymphknoten von Fall 3. Typisches silikotisches Knötchen

2. *Fall Nr. 8 + 14*, geb. 1921. Staubexposition 1945—1951 unter Tage in einer Grube von quarzreichem Bleierz, mit relativ hoher Staubkonzentration. Röntgenologisch 1949 vergrößerte Hili und verstärkte Lungenzeichnung. Die Hili werden größer und zeigen 1951 ein Bild, das das Vorhandensein multipler Lymphome wahrscheinlich macht. Nach 1951 sind keine wesentlichen Veränderungen der Hili eingetreten. In den Lungen eine sehr langsam fortschreitende kleinfleckige Zeichnung (Abb. 3). Allgemeinzustand die ganze Zeit gut, Patient hatte keine besonderen subjektiven Beschwerden. Die Senkungsgeschwindigkeit ist seit 1951 erhöht

Abb. 3. Röntgenbild von Fall 8 und 14. Beschreibung im Text

gewesen, maximal 60 mm/1 Std. Das Blutbild zeigt eine mäßige Linksverschiebung, sonst ist nichts Pathologisches zu finden.

Differentialdiagnostisch kommt neben der Silikose unter anderem auch die Boecksche Krankheit in Frage, insbesondere wegen der markanten Vergrößerung der Hilusdrüsen. Keine Lymphknoten sind an dem Halse oder in der F. supraclavicularis zu palpieren. Bei der Operation, die in diesem Falle bilateral vorgenommen wurde, findet man ein paar beinahe bohnengroße Lymphknoten mit derber Konsistenz auf beiden Seiten.

Mikroskopisch: In einem Lymphknoten sehr zahlreiche zusammenfließende typische hyalin-schwielige silikotische Knötchen (Abb. 4).

Wenn man die einzelnen Diagnosen getrennt betrachtet, dann wurden bei 10 Fällen mit der klinischen Diagnose „Tuberkulose" in 4 Fällen entsprechende Veränderungen in den Lymphknoten gefunden. Bei 18 Fällen mit klinisch vermuteter Silikose wurden sichere silikotische Veränderungen der Lymphknoten in 7 Fällen festgestellt, während in

3 Fällen nur ein Verdacht geäußert werden konnte. Im ganzen konnten von 20 Fällen mit röntgenologischen Lungenveränderungen bei 13 Fällen irgendwelche charakteristischen Veränderungen festgestellt werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß es durch die Untersuchung der sog. Scalenuslymphknoten möglich ist, in einer Reihe von Fällen am Lebenden eine histologische Diagnose der Veränderungen in den Lymphknoten zu erhalten. Das bedeutet eine wertvolle und unter Umständen entscheidende Ergänzung der übrigen klinischen Untersuchungsbefunde.

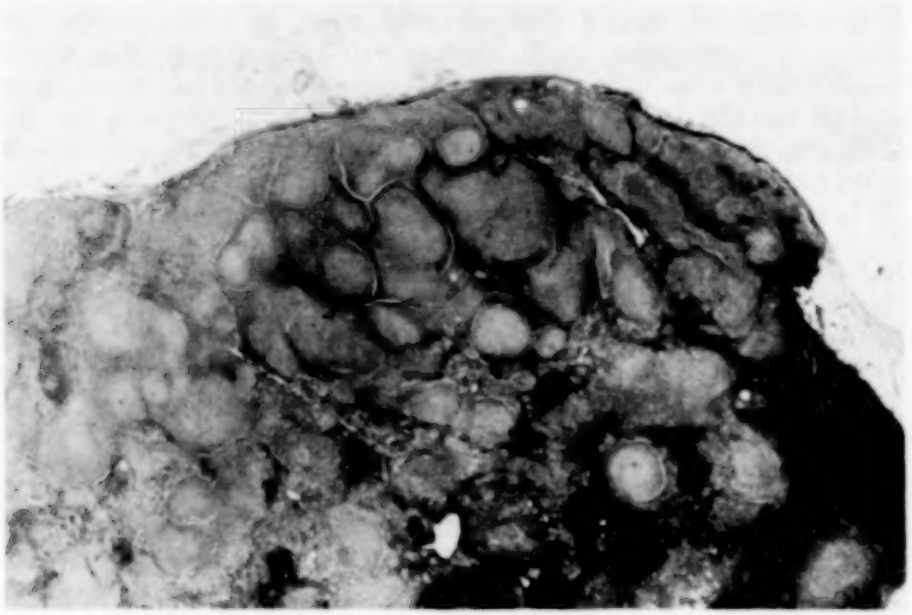


Abb. 4. Lymphknoten von Fall 8 und 14. Konfluierende typische silikotische Knötchen

Nicht nur eine positive Diagnose „Silikose" hat eine Bedeutung, sondern auch der Nachweis von gleichzeitig vorliegenden anderen krankhaften Veränderungen, hauptsächlich der Tuberkulose. Bei sicheren silikotischen Veränderungen in den Lymphknoten kann man mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß auch in den Lungen eine Silikose besteht. Der einzige Obduktionsfall, den wir bisher untersucht haben, zeigt, daß ein Fehlen silikotischer Veränderungen in den Lymphknoten nicht eine Silikose in den Lungen ausschließt. Bei diesem Falle wurden nämlich neben tuberkulösen Veränderungen silikotische Veränderungen im Stadium I in den Lungen und in den Lungenwurzellymphknoten gefunden, während die sog. Scalenuslymphknoten beiderseits nur eine Tuberkulose zeigten.

Das bisher von uns untersuchte kleine Material läßt schon den Schluß zu, daß die Lymphknotenuntersuchung nach DANIELS wie bei anderen intrathorakalen Krankheiten so auch bei der Silikose in manchen unklaren Fällen für die Diagnose von Wert sein kann. Nach diesen

Erfahrungen in Übereinstimmung mit dem Urteil aller bisherigen Veröffentlichungen ist die Lymphknotenuntersuchung nach Daniels gerade wegen ihrer Einfachheit und Gefahrlosigkeit zu empfehlen.

Literatur

Andrews, N. C., and K. P. Klassen: Eight years' experience with pulmonary biopsy. J. Amer. med. Ass. **164**, 1061 (1957). — Auerbach, K., u. J. Villnow: Die bioptische Diagnose der Silikose. Ärztl. Wschr. **1957**, 489. — Bosman, G., N. G. Orie u. N. N. Hadders: Die Bedeutung der Probeexzision nach Daniels für die Diagnostik und Indikationsstellung bei pathologischen Prozessen der Lungen und des Mediastinums. Ned. T. Geneesk. **1951**, 3382. Ref. Gaulhofer, Excerpta med. Amst.). — Carstensen, B., L. Norviit and A. Odelberg: Experiences with retroclavian lymph node biopsy in the diagnosis of certain intrathoracic diseases. Dis. Chest **25**, 443 (1954). — Chauvet, M.: La biopsie de Daniels en pneumologie. Schweiz. Z. allg. Path. **13**, 455 (1956). — Connar, R. G.: Prescalene and deep cervical lymph node biopsy. Surg. Gynec. Obstet. **101**, 732 (1955). — Daniels, A. C.: A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. Dis. Chest **16**, 360 (1949). — Drinker, C. K.: The lymphatic system. Lane medical lectures. Stanford University Calif.; Stanford University Press 1942. Ref. Connar. — Felton, E. L., and H. C. Spear: Cervical mediastinal lymph node biopsy in evaluating intrathoracic disease. J. Amer. med. Ass. **163**, 1252 (1957). — Iversen, J.: Halslymfeknudebiopsi a. m. Daniels. Nord. Med. **55**, 401 (1956). — Linder, E.: Ytterligare erfarenheter av lymfkörtelbiopsi vid intratorakala akommor. Nord. Med. **57**, 87 (1957). — Norviit, L., B. Carstensen, A. Odelberg u. F. Wahlgren: Provezcision vid intratorakala sjukdomar a. m. Daniels. Nord. Med. **48**, 1009 (1952). — Rouvière, H.: Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson & Co. 1932. Translated by M. J. Tobias. Ann. Arbor: Adwards Bros 1938. Ref. Connar. — Seghers, K. K. M. F., N. G. M. Orie, H. N. Hadders and J. M. Minderhout: Daniels's biopsy in the diagnosis and treatment of pathological processes in the lungs and mediastinum. Arch. chir. neerl. **6**, 57 (1954). — Shefts, L. M., A. A. Terrill and H. Swindell: Scalene node biopsy. Amer. Rev. Tuberc. **68**, 505 (1953). Ref. Andrews and Klassen. — Storey, C. F., and B. M. Reynolds: Biopsy techniques in the diagnosis of intrathoracic lesions. Dis. Chest **23**, 357 (1953). Ref. Connar. — Stürup, H., A. B. Westh u. I. B. Winslow: Daniels biopsi ved lungelidelser. Med saerligt henblik pa lymphogranulomatosis benigna (sarcoidosis). Ugeskr. Laeg. **1956**, 1051. — Weiss, H. A., R. M. Campbell, G. C. Budenz and C. M. McCandless jr.: Sarcoidosis diagnozed by means of subclavian lymph node biopsy. J. Amer. med. Ass. 146, 1221 (1951).

Prof. Dr. W. di Biasi,
Bochum, Pathologisches Institut der Bergbau-B.G.
Krankenanstalten Bergmannsheil,

Dr. Lembit Norviit,
Boliden (Schweden)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 511—525 (1958)

Aus der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. M. Carstens)

Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau

IV. Mitteilung

Die Bronchitis der Bergleute

Von

M. Carstens, O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 31. März 1958)

Es ist nicht unsere Absicht, den zahlreichen Statistiken über die Häufigkeit der Bronchitis bei Bergleuten lediglich eine neue hinzuzufügen; das um so weniger, als unsere Untersuchungsreihe mit keinem der bisher beschriebenen Kollektive vergleichbar ist.

Wir untersuchten klinisch, röntgenologisch und spirometrisch 1000 Bergleute im Alter von 16—71 Jahren, die wir in den früheren Mitteilungen bereits nach verschiedenen Gesichtspunkten gegenübergestellt haben: Arbeitsfähige und Arbeitsunfähige, Gesunde, Bronchitiker und Silikosekranke usw.

Die Prüfung der Zuwachswerte nach Aludrin wurde als Prüfung der Signifikanz eines Durchschnittswertes vorgenommen, nicht als Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Durchschnittswerte. Im übrigen wurden die gleichen Methoden wie bei der I.—III. Mitteilung angewandt.

Unser heutiges Studium befaßt sich zunächst mit dem *Symptom „bronchitische Geräusche"*, dessen Träger wir mit allen anderen Probanden unserer Untersuchungsreihe verglichen. Dem Charakter der Geräusche nach handelt es sich um folgende Fälle: 54 mit feuchten Geräuschen, 282 mit trockenen Geräuschen (Giemen, Pfeifen und Brummen), 26 Mischfälle (feucht und trocken).

Es ergibt sich, daß die „spastische "Form der Bronchitis bei Bergleuten ganz im Vordergrund steht. Probanden mit feuchten Geräuschen haben jedoch schlechtere Funktionswerte als solche mit trockenen Geräuschen. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht wesentlich durch das Lebensalter. Es liegt daher nahe anzunehmen, daß feuchte Geräusche Zeichen eines schlechten Funktionszustandes sein können (s. Tabellenband). Wir betrachten sämtliche Fälle gemeinsam, da zu kleine Untergruppen keinen Aussagewert haben und uns das Problem der Bronchitis

ganz allgemein interessiert. Die Fälle mit bronchitischen Geräuschen finden sich in fast allen bisher behandelten Sondergruppen, nämlich: Silikoseträger, selbstverständlich Bronchitiker und Emphysembronchitiker, aber auch Herz- und Kreislaufpatienten, auf die wir bisher nicht eingingen. Wir stellen bei der letzten Gruppe 41 Patienten mit bronchitischem Befund fest. Unsere 362 Bergleute *mit* bronchitischem Befund stellen also klinisch vor:

a) 254 Bronchitiker und Emphysembronchitiker,
b) 67 Silikosekranke (I.—III. Grades),
c) 41 Herz- und Kreislaufpatienten.

Ihnen stehen 638 Bergleute *ohne* bronchitische Geräusche gegenüber:

a) 459 Lungengesunde,
b) 100 Silikosefälle (I.—III. Grades),
c) 54 Herz- und Kreislaufpatienten,
d) 25 Bronchitiker (nach der eindeutigen Anamnese bei klinisch einwandfreiem Befund am Tage der Untersuchung).

Lebens- und Berufsalter der Männer mit Geräuschen sind signifikant höher (Lebensalter 46:39 Jahren, Berufsalter 21:15 Jahren), was durch die zahlreichen älteren Emphysembronchitiker verständlich wird und bei der Bewertung der Lungenfunktionsteste berücksichtigt werden muß.

Die bronchitischen Erscheinungen nehmen bei den Bergleuten im Laufe des Lebens zu. In unserem Kollektiv verdreifacht sich ihre Anzahl etwa (18% bis zum 30. Lebensjahr, 50% bis zum 60. Lebensjahr) (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. *Häufigkeit der Fälle mit und ohne bronchitische Geräusche in den Lebensaltersklassen* [1]

Art der Fälle	Alle	Jahre				
		bis 29	30—39	40—49	50—60	über 60
Keine bronchitischen Geräusche	638 63,8	165 82,5	161 70,9	136 58,6	167 51,7	9 50,0
Bronchitische Geräusche	362 36,2	35 17,5	66 29,1	96 41,4	156 48,3	9 50,0
Summe	1000 100,0	200 100,0	227 100,0	232 100,0	323 100,0	18 100,0

[1] Die Differenzen zwischen den Häufigkeiten in den Klassen der bis 29jährigen und der 50—60jährigen sind in beiden Gruppen signifikant.

In gleicher Weise nehmen auch mit dem Berufsalter die Geräusche zu von 17,6% während der ersten 4 Untertagejahre auf rund 50% nach dem 30. Berufsjahr. Das Verhältnis der Bergleute mit bronchitischen Geräuschen diesseits und jenseits des 10. Berufsjahres beträgt rund 30:70. Die Lungenfunktionswerte bei Fällen mit Geräuschen sind gegen-

über denen ohne Geräusche deutlich herabgesetzt. So finden wir die Vitalkapazität mit 100% der Sollwerte und darüber nur bei etwa 40% der Bergleute mit bronchitischen Geräuschen im Gegensatz zu 60% bei der Gegengruppe. Umgekehrt ist das Verhältnis der Werte der Vitalkapazität (Vk) unter 100% des Sollwertes bei Fällen mit und ohne Auskultationsbefund 60:40% (s. Tabelle 2).

Tabelle 2. *Häufigkeit von Über- bzw. Untersollwerten der Vk in Klassen mit bzw. ohne bronchitische Geräusche* [1]

Ist-Vk in % der Soll-Vk	Ohne bronchitische Geräusche	Bronchitische Geräusche
Über 100%	401 62,9%	138 38,1%
Unter 100%	237 37,1%	224 61,9%
Summe	638 100,0%	362 100,0%

[1] Die Differenzen zwischen den Häufigkeiten in den Klassen mit und ohne bronchitische Geräusche sind signifikant.

Die immerhin noch beachtliche Zahl von Normalwerten bei den Fällen mit positivem Horchbefund ist zweifellos auf die nicht wenigen jugendlichen Bergleute in dieser Gruppe zurückzuführen.

Auch die dynamischen Werte sind in der Gruppe der Fälle mit Geräuschen herabgesetzt (Tabelle 3).

Was den Charakter der Auskultationsbefunde im Bergbau anbelangt, so handelt es sich — wie bereits gesagt — ganz überwiegend um trockene Geräusche. Die auch bei der übrigen Bevölkerung nicht seltenen entzündlichen Erkrankungen der Bronchien kommen bei der besonderen klimatischen Gefährdung unter Tage bei Bergleuten auch vor, doch spielen sie prognostisch nicht die Rolle wie die asthmatischen Erscheinungen mit dem Endzustand des therapieresistenten Status asthmaticus. Der Begriff der „spastischen Bronchitis" im Bergbau hat breite Anerkennung gefunden, und es interessierte uns zu erfahren, inwieweit die spastische Komponente eine Begleiterscheinung der bronchitischen Geräusche ist und ob sie auch selbständig ohne „Bronchitis" im Sinne der „inappercepten Bronchitis spastica" nach Rossier (1956) auftritt. Über deren Existenz ist bereits ein beachtliches

Tabelle 3. *Mittelwerte der dynamischen Werte in Klassen ohne und mit bronchitischen Geräuschen* [1]

	Ohne Geräusche	Mit Geräuschen
AST	2834 ± 852,88 ± 33,76	2244 ± 864,10 ± 45,40
Soll-AGW	79 ± 13,00 ± 0,51	73 ± 11,21 ± 0,59
Direkter AGW	75 ± 28,82 ± 1,43	60 ± 28,08 ± 2,04
Zahl der Fälle mit direktem AGW	404	189

[1] Die Differenzen zwischen den Werten der Fälle mit und ohne bronchitische Geräusche sind signifikant.

Schrifttum entstanden, auf das wir in diesem Zusammenhang nicht eingehen.

Rossier und Méan (1936) forschten nach Bronchospasmen mit dem Adrenalintest, den wir wegen der nicht unbeträchtlichen Nebenerscheinungen im Rahmen einer großen, nicht freiwilligen Untersuchungsreihe nicht anwenden konnten. Wir prüften mit dem Aludrintest nach Wyss (1949), der offensichtlich weniger belastend ist, wobei wir allerdings feststellten, daß auch hier Tachykardien und gewisse Kreislaufsensationen als belästigend geschildert wurden. Es stehen uns die Ergebnisse von rund 1000 Aludrintesten zur Verfügung, die nach folgender Methode gewonnen wurden:

Die Spirometrie wurde im Sitzen durchgeführt. Nach der normalen Testung wurde 0,5%iges Aludrin-Aerosol (Aludrin der Firma Boehringer, Ingelheim) während zweier Minuten mit dem Aerosolinhalator, Modell MK der Drägerwerke Lübeck, inhaliert. Die Spirometrie wurde sofort an die Inhalation angeschlossen.

Von den dynamischen Lungenfunktionswerten berücksichtigten wir in erster Linie den Atemstoßtest (AST), der außerordentlich empfindlich und deshalb auch gut zu beurteilen ist, so daß mangelnde Mitarbeit oder auch sonstige Versagenssituationen (z. B. Ermüdung) schnell erkannt werden können. Bereits geringe Indispositionen vor oder nach dem Aludrintest führen zu Fehlern; mangelnde Mitarbeit ergibt, wie bei keiner anderen Methode, unmögliche Werte. Auf Grund besonderer Verhältnisse mußte die Testung vor und nach Aludrin in relativ kurzer Aufeinanderfolge durchgeführt werden, was bei manchen älteren Bergleuten zur Abnahme der Lungenfunktionswerte nach Aludrin führte, was wir als Ermüdungserscheinungen deuteten. Auch bei jugendlichen Probanden mit bereits übernormal hohen Werten vor Aludrin traten mitunter Abnahmen auf. Gerade in letzteren Fällen zeigte sich die Empfindlichkeit des Atemstoßtestes besonders deutlich, indem sich bereits geringe Schwankungen der einzelnen Stöße beachtlich auswirkten. Vergleicht man die Gruppen mit einem Zuwachs bis und über 10% nach Aludrin, so stellt man fest, daß in der zweiten Gruppe (AST-Zuwachs über 10%) auch signifikant häufiger Zuwachswerte der Vk über 10% vorkommen (s. Tabellenband).

In der gesamten Untersuchungsreihe (Mitteilungen I—IV) standen sich in erster Linie drei Untergruppen gegenüber: Lungengesunde Bergleute, Bronchitiker und Emphysembronchitiker im klinischen Sinne und Silikosekranke I.—III. Grades. Bei der Frage nach den inapparenten spastischen Bronchitiden berücksichtigten wir auch die Herz- und Kreislaufpatienten, so daß wir nunmehr folgende Untergruppen haben: 459 lungengesunde Bergleute, 279 Bronchitiker und Emphysembronchitiker, 167 Silikoseträger aller Grade, 95 Herz- und Kreislaufpatienten.

Wie bisher erfaßten wir zunächst sämtliche gewonnenen Werte, auch die deutlich erkennbaren Versager, da die große Zahl der Probanden zu Aussagen führen mußte und die organisch nicht begründeten Abweichungen nach unten und oben sich nahezu aufhoben, wie nachher festgestellt werden konnte.

Insgesamt also gehen wir von etwa 1000 Aludrintesten aus und stellen fest, daß die Bergleute insgesamt nach Aludrin im Durchschnitt einen

positiven Zuwachs des Atemstoßes von 148 cm³ vor dem 40. Lebensjahr und von 78 cm³ nach dem 40. Lebensjahr haben. Eine ähnliche Differenz ergibt sich auch bei der Unterteilung der Probanden nach dem Berufsalter: vor dem 10. Berufsjahr unter Tage nimmt der Atemstoßtest um 141 cm³ zu, nach dem 10. Berufsjahr um 86 cm³. Ganz allgemein haben wir die Beobachtung gemacht, daß offenbar mit dem 40. Lebensjahr und 10. Berufsjahr die beste Zeit des Bergmannes nahezu überschritten ist. In unserem Kollektiv fällt das 10.—14. Berufsjahr auf das Durchschnittsalter von 37 Jahren, was die Ähnlichkeiten der Funktionswerte vor und nach dem 40. Lebensjahr und vor und nach dem 10. Berufsjahr in unserer Reihe erklärlich macht. Jedenfalls wird bei gesunden und kranken Bergleuten erkennbar, daß eine ununterbrochene zehnjährige Arbeit unter Tage als erhebliche Belastung zu werten ist, die dazu führt, daß innerhalb dieses Zeitraumes die in der Jugend deutlich über dem Durchschnitt der Bevölkerung liegenden Werte sich nunmehr ihm angleichen. Wie wir feststellen durften, erfolgte dann der Abbau der Lungenreserven ziemlich schnell, so daß die Werte vor und nach dem 40. Lebensjahr deutlich differieren.

Der positive Zuwachs des Atemstoßes nach Aludrin von 148 cm³ vorher und 78 cm³ hinterher bedeutet nicht etwa, daß die Bronchospasmen in der Jugend sehr viel häufiger wären als im Alter. Wir haben hier mit der Schwierigkeit der Methodik zu rechnen und damit, daß die älteren Bergleute die relativ schnelle Aufeinanderfolge der Testung vor und nach Aludrin nicht so gut vertrugen wie die Jugendlichen und somit häufiger Abnahme der Werte nach Aludrin zeigten. Bei den über 40jährigen traten Abnahmen bei 25,3%, bei den unter 40jährigen bei 16,2% der Fälle auf. Der Unterschied ist signifikant. Beachtenswert ist die Feststellung, daß es bei 1000 Bergleuten zu einer statistisch gesicherten Differenz der Atemwerte vor und nach Aludrin überhaupt kommt.

Darüber hinaus sind die Zunahmen des Atemstoßes über 10% nach Aludrin bei den älteren Bergleuten häufiger als bei den jüngeren.

Nur jugendliche, gesunde und intelligente Patienten erreichen vor und nach Aludrin nahezu die gleichen Ausgangswerte, gewisse Schwankungen nach unten und oben werden oft erkennbar sein. So haben wir ein größeres Feld zwischen —9% und +9% nach Aludrin aufgestellt, das wir als normale Streuung aufgefaßt haben. Den weiteren Abbau nach unten konnten wir nur über die Ermüdung erklären. Die Zunahme von +10% aufwärts haben wir im Sinne von Rossier und Mitarbeitern und Wyss als Folge der Beseitigung von Bronchospasmen angesehen. Für die nun folgende Untersuchung gruppierten wir die Fälle entsprechend unserer II. und III. Mitteilung in Gesunde, Bronchitiker, Silikoseträger und Herzkranke. Probanden ohne Mitarbeit wurden jetzt eliminiert:

Es handelte sich dabei um 111 Fälle = 11%. Es ist bezeichnend, daß von diesen 111 Versagern die größere Hälfte in den extremen Feldern

Tabelle 4. *Durchschnittswerte des AST vor und nach Aludrin und der Differenzen zwischen dem AST vor und nach Aludrin in Klassen nach dem Lebensalter und insgesamt*

	Alle	Jahre	
		16—39	40 und mehr
Zahl der Fälle mit AST	1000	427	573
Zahl der Fälle mit AST nach Aludrin	997	427	570
AST	2621 ± 898,0 ± 28,0	3260 ± 725,3 ± 35,1	2140 ± 711,0 ± 29,7
AST nach Aludrin	2732 ± 926,0 ± 29,0	3411 ± 714,1 ± 34,6	2223 ± 718,6 ± 30,1
Durchschnittswert des Gesamtzuwachses[1]	108 ± 321,0 ± 10,2	148 ± 316,3 ± 15,3	78 ± 321,5 ± 13,5
Ist die Differenz statistisch gesichert?	ja	ja	ja
Differenz zwischen dem Zuwachs der 16—39jährigen und 40- und Mehrjährigen	148 − 78 = 70	Ist die Differenz statistisch gesichert?	ja

[1] Es wurden sowohl die Fälle mit Zunahmen als auch die Fälle mit Abnahmen und ohne Veränderung bei der Berechnung des Durchschnittswertes berücksichtigt.

Tabelle 5. *Durchschnittswerte des AST vor und nach Aludrin und der Differenz des AST vor und nach Aludrin in den Berufsaltersklassen und insgesamt*

	Alle	Jahre	
		0—9	10 und mehr
Zahl der Fälle mit AST	1000	408	592
Zahl der Fälle mit AST nach Aludrin	997	408	589
AST	2621 ± 898,0 ± 28,0	3220 ± 740,8 ± 36,7	2210 ± 747,8 ± 30,7
AST nach Aludrin	2732 ± 926,0 ± 29,0	3363 ± 727,9 ± 36,0	2295 ± 786,4 ± 32,4
Durchschnittlicher Gesamtzuwachs[1]	108 ± 321,0 ± 10,2	141 ± 321,2 ± 16,0	86 ± 319,0 ± 13,0
Ist die Differenz statistisch gesichert?	ja	ja	ja
Differenz des Zuwachses der Fälle mit 0—9 Jahren unter Tage und 10 und mehr Jahre	141 − 86 = 55	Ist die Differenz statistisch gesichert?	ja

[1] Siehe Fußnote bei Tabelle 4.

Tabelle 6. *Häufigkeitsverteilung der Zuwachswerte nach Aludrin bis 10% und über 10% nach Altersklassen*

	Alle			Jahre					
				bis 39			40 und mehr		
Zuwachs nach Aludrin bis 10%	404	40,4[1]	61,4	224	52,5	72,0	180	31,4	52,0
Zuwachs nach Aludrin über 10%	253	25,3	38,6	87	20,4	28,0	166	29,0	48,0
Fälle ohne Zuwachs in Prozent		34,3			27,1			39,6	
Summe	657	100,0	100,0	311	100,0	100,0	346	100,0	100,0

[1] Die Prozentwerte in der Mitte jedes Feldes beziehen sich auf die Zahl der Fälle der betreffenden Klassen, die Prozentwerte rechts auf die Zahl der Fälle mit positivem Zuwachs des AST nach Aludrin in den gleichen Klassen. Die Differenzen zwischen den Häufigkeiten der Klassen bis 39 Jahre und über 40 Jahre sind signifikant.

Tabelle 7. *Häufigkeit der Veränderungen des AST nach Aludrin in den Altersklassen und insgesamt*

Änderung des AST	Alle		Jahre			
			bis 39[1]		40—65	
Keine Veränderung nach Aludrin	128	12,8%	46	10,8%	82	14,3%
Zunahme nach Aludrin	658	65,8%	312	73,1%	346	60,4%
Abnahem nach Aludrin	214	21,4%	69	16,2%	145	25,3%
Summe	1000	100,0%	427	100,0%	573	100,0%

[1] Die Differenzen zwischen den Häufigkeiten der Klassen bis 39 und 40 und mehr Jahre sind signifikant.

liegt, —30% (und darunter) und +30% (und darüber), der Rest verteilt sich ganz unmerklich auf die anderen Gruppen, so daß sie gleichmäßig alle Gruppen belasten und beim Vergleich der Gruppen untereinander keine wesentliche Rolle spielen. Bisher war im Schrifttum die Rede von „inappercepten spastischen Bronchitiden" in Verbindung mit mittlerer oder leichter Silikose (Rossier und Mitarbeiter), Lent fand Bronchospasmen bei Bergleuten unter Tage während der Arbeit, was wiederum Worth und Mitarbeiter nicht bestätigen konnten. In unserer Untersuchungsreihe sind Erhöhungen des Atemstoßes nach Aludrin von über 10% überraschend häufig. Wir finden eine Gesamtzahl von

245 = 24,5% (von 1000). Sie verteilen sich auf unsere Untergruppen (entsprechend der II. und III. Mitteilung) folgendermaßen, wobei sich die Prozentwerte auf die Zahl der Fälle in der betreffenden Gruppe beziehen: 96 Gesunde (25,4%), 88 Bronchitiker und Emphysembronchitiker (35,7%), 36 Silikoseträger (25,4%), 25 Herz- und Kreislaufpatienten (28,7%).

Wir kommen also zu der interessanten Feststellung, daß in einem rein zufällig aufgestellten Kollektiv von 1000 Bergleuten in einem hohen

Tabelle 8. *Verteilung der Zuwachswerte des AST in % auf Gesunde, Bronchitiker und Silikosefälle (Fälle ohne Mitarbeit ausgesondert)*

Zuwachs des AST nach Aludrin in Prozent	Gesunde		Bronchitiker		Silikosefälle		Herzkranke	
Bis −30%	—	—	—	—	5	—	—	—
−29 bis −20	5	1,2%	5	2,0%	5	3,5%	1	1,2%
−19 bis −10	18	4,4%	8	3,2%	13	9,1%	6	6,9%
− 9 bis + 9	294	71,2%	146	59,1%	88	62,0%	55	63,2%
+10 bis +19	64	15,5%	53	21,5%	21	14,8%	17	19,5%
+20 bis +29	22	5,3%	23	9,3%	14	9,9%	4	4,6%
+30 und mehr	10	2,4%	12	4,9%	1	0,7%	4	4,6%
Summe	413	100,0%	247	100,0%	142	100,0%	87	100,0%

Die Differenz zwischen Gesunden und Bronchitikern in der Klasse −9 bis +9% ist statistisch gesichert, die übrigen Differenzen nicht.

Prozentsatz „inappercepte spastische Bronchitiden" durch den Aludrintest erkannt werden bei Männern, die allermeist mehrere Wochen der Arbeit ferngeblieben waren, so daß ein kurz zurückliegender Reizfaktor durch die Arbeit nicht angeschuldigt werden kann. Es ist die Frage zu ventilieren, inwieweit ein regelmäßiger, jahrelanger Reiz die bronchospastischen Reaktionen soweit einfahren kann, daß sie über lange Zeit auch unter den Insulten des täglichen Lebens bemerkbar werden. Dabei ist die Annahme von Bronchospasmen am Zuwachs der dynamischen Werte von +10% aufwärts durch die Erfahrungen der Schweizer Autoren begründet; aber auch, wenn wir den Beginn der Bronchospasmen ab +20% annehmen, kommen wir auf beachtliche Reaktionen im Sinne des Bronchospasmus bei gesunden Bergleuten, Emphysembronchitikern, Silikosekranken und Herz- und Kreislaufpatienten.

Neu ist für uns, daß der lungengesunde Bergmann in ähnlicher Weise auf Aludrin reagiert wie der Emphysembronchitiker und Silikoseträger. Auf der anderen Seite lassen die zahlreichen Bronchitiker und Emphy-

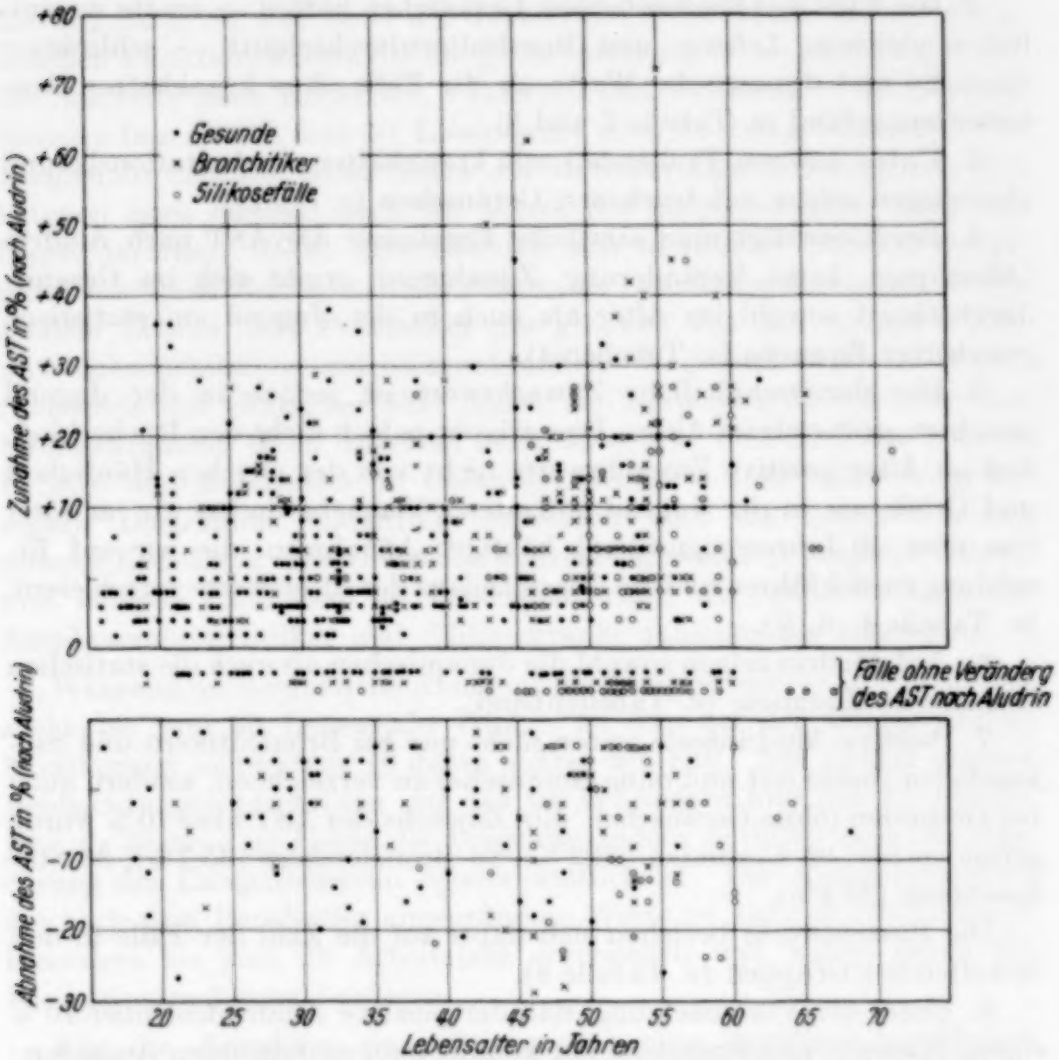


Abb. 1. Auf dem vorliegenden Bild wurden zwei Diagramme untereinander dargestellt. Auf die Abszissen wurde das Alter aufgetragen, auf die Ordinaten der prozentuale Zuwachs des AST nach Aludrin. In das obere Diagramm wurden die Fälle mit positivem, in das untere Diagramm die mit negativem Zuwachs des AST nach Aludrin eingetragen und in den Zwischenraum zwischen den Abszissen die Fälle ohne Veränderung nach Aludrin. Fälle ohne Mitarbeit sowie die Herz- und Kreislaufkranken wurden nicht berücksichtigt. Man erkennt, daß sowohl die Gesunden als auch die Bronchitiker und Silikosekranken (durch besondere Zeichen markiert) häufig positive und negative Veränderungen der Werte nach Aludrin aufweisen, wobei jedoch die positiven überwiegen. In allen drei Gruppen finden wir relativ häufig Zuwachswerte über 10 %

sembronchitiker ohne Vermehrung des Aludrintestes den Schluß zu, daß nach Ausmerzung der klar versagenden Probanden *bronchitische Erscheinungen auch ohne Bronchospasmen* einhergehen. Dies ist für uns eine zweite sehr wichtige Feststellung, die unsere Analyse des Begriffes der Bronchitis im Bergbau erheblich fördert.

Zusammenfassend kommen wir zu folgenden Feststellungen:

1. Im Alter finden wir bei Bergleuten wesentlich häufiger bronchitische Geräusche als in der Jugend (Tabelle 1).

2. Die Fälle mit bronchitischen Geräuschen hatten — bei im wesentlichen gleichem Lebens- und Berufsaltersdurchschnitt — schlechtere statische und dynamische Werte als die Fälle ohne krankhaften Auskultationsbefund (s. Tabelle 2 und 3).

3. Unter unseren Probanden mit krankhaften Auskultationsbefund überwiegen solche mit trockenen Geräuschen (s. S. 511).

4. Berücksichtigt man sämtliche Ergebnisse des AST nach Aludrin (Abnahmen, keine Veränderung, Zunahmen), ergibt sich im Gesamtdurchschnitt sowohl im Alter als auch in der Jugend ein statistisch gesicherter Zuwachs (s. Tabellen 4).

5. Der durchschnittliche Zuwachswert ist jedoch in der Jugend gesichert größer als im Alter. Dies erlaubt jedoch nicht den Rückschluß, daß im Alter positive Zuwachswerte nicht von der gleichen Häufigkeit und Größe wie in der Jugend aufträten. Vielmehr finden wir im Alter von über 40 Jahren signifikant häufiger Abnahmen, die wir auf Ermüdung zurückführen und die Gesamtbilanz der Alterswerte verschleiern. (s. Tabelle 4, 6, 7).

6. Auf Aludrin zeigen sowohl die dynamischen *als auch* die statischen Werte eine Zunahme (s. Tabellenband).

7. Positive Aludrinteste waren nicht nur bei Bronchitikern und Silikosefällen (beide mit und ohne Geräusche) zu verzeichnen, sondern auch bei Gesunden (ohne Geräusche). Ein Zuwachs des AST über 10% wurde gefunden bei: 96 Gesunden (23,2%), 88 Bronchitikern (35,7%), 36 Silikosefällen (25,4%).

Die Prozentwerte beziehen sich dabei auf die Zahl der Fälle in den betreffenden Gruppen (s. Tabelle 8).

8. Unter der Voraussetzung, daß der positive Aludrintest über 10% einem Spasmus gleichzusetzen ist, kommt man zu folgenden Aussagen: ein krankhafter Auskultationsbefund — auch das Vorliegen sogenannter spastischer Geräusche — kommt häufig ohne nachweisbare Spasmen vor. Andererseits trifft man bei Fällen mit Spasmen häufig keinen krankhaften Horchbefund, insbesondere keine sogenannten spastischen Geräusche an (s. Tabelle 8).

Zusammenfassung der bisherigen Mitteilungen

Es wurden 1000 bergmännische Untertagearbeiter im Alter von 16—71 Jahren untersucht, nach verschiedenen Gesichtspunkten gruppiert und diese Gruppen untereinander verglichen. Die Unterteilung erfolgte in klinisch und röntgenologisch Lungengesunde, Bronchitiker und Emphysembronchitiker, Silikoseträger I.—III. Grades sowie Herz-

und Kreislaufkranke. Vor allem galt das Studium der Entwicklung des lungengesunden Bergmannes.

Bergleute sind körperlich ein ausgesuchtes Kollektiv, was eine Erklärung dafür ist, daß sie in der Jugend mit ihren statischen und dynamischen Funktionswerten die übrige Bevölkerung — repräsentiert durch die Sollwerte nach KNIPPING, VALENTIN und VENRATH — übertreffen, dagegen liegen nach dem 40. Lebensjahre etwa die Lungentestwerte von Bergleuten deutlich unter denen des Bevölkerungsdurchschnittes. Wir betonen noch einmal: auch die Werte der lungengesunden Bergleute liegen darunter. Diese unterscheiden sich in unserer Untersuchungsreihe bezüglich der Abnahmetendenz der Funktionswerte mit wachsendem Lebens- und Berufsalter nur graduell von den invaliden Emphysembronchitikern und Silikosekranken. Insgesamt liegen die Funktionswerte der Gesunden über denen der Emphysembronchitiker und Silikosekranken, unter anderem auch deswegen, weil diese ein höheres Lebens- und Berufsalter im Gesamtdurchschnitt aufweisen. So geben unsere Diagramme bildhaften Aufschluß über die Altersverteilung unseres Kollektivs. Die Gesunden konzentrieren sich in jüngeren Jahren und nehmen nach dem 40. Lebensjahr rapid ab, während nunmehr Emphysembronchitiker und Silikosekranke zahlenmäßig zunehmen.

Während im Bergbau die Abnahme der Lungenreserven in der Hauptsache bis zum 50. Lebensjahr erfolgt, ist dies bei der Durchschnittsbevölkerung mindestens 10 Jahre später der Fall. Auf Grund unserer Beobachtungen erscheinen uns das 40. Lebensjahr und das 10. Berufsjahr als Zäsuren im Leben der Bergleute, indem zu dieser Zeit die Minderung der Lungenreserven bereits deutlich ist. Die Abnahmetendenz der nach dem Berufsalter angeordneten Werte ist auf den Diagrammen besonders bis zum 25. Arbeitsjahr erkenntlich und wurde durch die Regressionsrechnung bewiesen.

Für die Annahme eines Zusammenhanges zwischen beruflichen Faktoren und dem geschilderten Abbau der Funktionswerte bei Bergleuten ist zu fordern, daß sich mathematisch-statistisch eine Beziehung zwischen wachsendem Berufsalter unter Tage und Abnahme der Werte (bei konstantem Lebensalter) beweisen läßt. Mit Hilfe der Methode der partiellen Korrelation gelang es uns, sowohl für die dynamischen als auch für die statischen Werte in verschiedenen Gruppierungen der Fälle (insgesamt 13mal) vor allem bei den Gesunden diesen Beweis zu erbringen. Darüber hinaus haben wir nachträglich noch die Berechnung für den AST bei allen Fällen durchgeführt und konnten auf diese Weise auch zum 14. Mal den genannten Zusammenhang sichern.

Beim direkten Atemgrenzwert ist sogar sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei den Gesunden die Beziehung zwischen Untertagetätigkeit

und Abnahme der Werte bei gleichem Alter enger als der umgekehrte zwischen Lebensalter und Abnahme der Werte.

Nach Aludrin fanden wir eine Verbesserung der Funktionswerte — sowohl der dynamischen als auch der statischen — nicht nur im Alter, sondern auch in der Jugend, wobei die durchschnittliche Zunahme in der Jugend sogar gesichert größer war als im Alter, was dadurch bedingt ist, daß im Alter, d. h. über 40 Jahre, die Abnahme der Werte signifikant häufiger ist.

Bei Fällen mit Spasmen — bestätigt durch einen positiven Aludrintest — stößt man einerseits häufig auf keinen krankhaften Horchbefund, insbesondere auch nicht auf die sogenannten „spastischen" Nebengeräusche, während andererseits ein krankhafter Auskultationsbefund — einschließlich „spastischer" Geräusche — häufig ohne nachweisbare Spasmen vorkommt. Besonders bemerkenswert ist, daß Spasmen in großer Anzahl nicht nur bei Bronchitikern und Silikosefällen, sondern auch bei gesunden Bergleuten angetroffen werden.

Auf Grund der in der I.—IV. Mitteilung getroffenen Feststellungen kommen wir zu folgender Deutung der Ergebnisse:

Das fünfte Jahrzehnt ist für die Bergleute schicksalhaft, weil sich gerade in dieser Zeit die respiratorisch bedingte Invalidität von seiten der Silikose *und* der Emphysembronchitis anbahnt, die zahlenmäßig ihren Höhepunkt im 55. Lebensjahr erreicht. Wir sprechen vom „Abbau der Lungenreserven" und verstehen darunter einen pathophysiologisch noch nicht klar umrissenen Komplex mit atrophischen Vorgängen, Abnahme der Elastizität und vor allem mit der Entwicklung des Emphysems. Letzteres sehen wir als eine gesetzmäßige Folge der dem Bergbau eigentümlichen Belastungen, insonderheit des Staubes. Dafür spricht unter anderem, daß gegen Ende der Erwerbsfähigkeit die Emphysembronchitis bei Bergleuten ungefähr dreimal so häufig als Invalidisierungsleiden genannt wird wie bei der übrigen Bevölkerung, und nach unserer Auffassung dürfte sogar dieses Verhältnis der Wirklichkeit noch nicht gerecht werden. Die Statistik der Knappschaft ist für eine einwandfreie Klärung unzureichend. So viel steht jedenfalls fest, daß die Emphysembronchitis im Bergbau die bei weitem häufigste Ursache der Invalidität ist. Sie übertrifft zahlenmäßig sämtliche Betriebsunfälle und Berufskrankheiten — einschließlich Silikose! — insgesamt. Wir unterstreichen mit aller Entschiedenheit, daß wir das bisher angenommene *vorwiegend* Schicksalhafte dieser Entwicklung ablehnen und erst recht die immer wieder behauptete „Altersbedingtheit" des Emphysems bei der so regelmäßig beginnenden respiratorisch bedingten Invalidität in den vierziger und fünfziger Jahren. Selbstverständlich sehen auch wir die anlagebedingte Tönung der Krankheitsgenese, die sich im jeweilig früheren oder späteren Beginn, im Entwicklungstempo

und in der unterschiedlichen Schwere des Krankheitsbildes erkennen läßt. Letztlich spielen Erbfaktoren bei allen pathophysiologischen Abläufen eine Rolle, auch bei der Silikose. Es erschien uns daher eine dringliche Aufgabe, die kausalen Verhältnisse der respiratorisch bedingten Invalidität im Bergbau zu klären. Bergleute können niemals als konstitutionelle Schwächlinge auch nur irgendeiner Richtung den enormen Belastungen ihres Berufes gewachsen sein. Ungeeignete wechseln nach kurzer Zeit von selbst den Beruf, und so erscheint es uns geradezu absurd, wenn die zahlreichen Emphysematiker und asthmatischen Emphysembronchitiker nach 20—30jähriger Tätigkeit unter Tage noch in der Gegenwart als vorwiegend anlagebedingt bezeichnet werden oder gar *ihre tatsächliche Häufigkeit negiert wird.*

Auf das Verhältnis zwischen Emphysembronchitis und Silikose werden wir in späteren Abhandlungen ausführlich eingehen. In diesem Rahmen interessiert vorzüglich die Analyse der Bronchitis im Bergbau.

Neben allen entzündlichen Formen begegnet uns bei weitem am häufigsten die „spastische Bronchitis", was zum Ausdruck bringt, daß die trockenen Geräusche Giemen, Brummen und Schnurren zum Teil mit Bronchospasmen gekoppelt sind. Die Flüchtigkeit der Erscheinungen ist allen erfahrenen Klinikern bekannt: sie wechseln von Stunde zu Stunde, sind jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen, außerordentlich witterungsabhängig und mit ihrer ganzen Labilität geradezu das Barometer der jeweiligen Reaktionslage des Vegetativums im Bereich der Bronchien. Das aber beantwortet in Abhängigkeit von anlagebedingten Faktoren sämtliche Insulte des täglichen Lebens, die ihrerseits selbstverständlich ungleich und wechselnd sind — wie der „bronchitische" Befund. Deshalb ist es unmöglich, im Verlauf einer einzigen Untersuchung bei klinischer Unauffälligkeit die rezidivierende asthmatoide Reaktion abzulehnen. Von entscheidender Bedeutung ist die Erhebung einer ganz exakten Anamnese, was nach unserer Auffassung am klarsten Pemberton herausgearbeitet hat. Er diagnostizierte Bronchitis und Bronchialspasmen, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:

1. Positiver Auskultationsbefund,
2. wenn der Patient selbst oder die Umgebung bei ihm das Giemen gehört hatten,
3. Husten und Auswurf in längeren Perioden während der letzten 3 Jahre,
4. Neigung zur Erkältungskrankheiten der Brustorgane,
5. Krankfeierzeiten und stationäre Behandlungen wegen Brustbeschwerden usw.

Bei dieser Lage wird es verständlich, wenn die einzelnen Autoren die Häufigkeit der Bronchitis im Bergbau so unterschiedlich angeben. Die

jeweiligen Prozentzahlen werden immer abhängen von der Art des Kollektivs, der zufälligen Wetterlage, der Jahreszeit und — last not least — von der Einstellung des Autors selbst zum Problem, der sich vielleicht mit einem negativen Auskultationsbefund begnügt oder aber — vertraut mit dem wechselvollen Erscheinungsbild — nach der Bronchitis *forscht*, wofür eine exakte Anamnese unter anderem die Voraussetzung ist.

Die Ergebnisse unseres Aludrintestes lassen vermuten, daß die spastische Bronchitis im Bergbau keine „itis", sondern vorwiegend ein *vegetatives Syndrom* ist: die Flüchtigkeit der Geräusche, vorübergehende Spasmen, das kurzfristige Auftreten unter besonderen Belastungen, z.B. bei Arbeit unter Tage (Lent), das Intensiverwerden bei längerer Belastung im Laufe von Jahren, das Schwinden nach Entfernung aus dem schädigenden Milieu, z.B. während Erholungskuren, macht eine erhebliche entzündliche Komponente unwahrscheinlich, wie sie erst im späteren Leben wohl die Regel ist. Vielmehr handelt es sich um eine Schleimsekretion im Bereich der Bronchien auf neurovegetativer Grundlage, je nach Anlage und Arbeitsalter zunächst kaum belästigend, in der Endphase aber lebensgefährlich bei den außerordentlich quälenden nächtlichen Attacken der fortgeschrittenen Emphysembronchitiker. Sie sind keineswegs immer eine Folge der Bronchospasmen, wofür der ausbleibende Zuwachs der dynamischen Werte bei Bronchitikern nach Aludrin beweisend ist. Beide Symptome treten häufig gemeinsam auf, aber auch beide isoliert — also in Unabhängigkeit voneinander — was wiederum der nicht selten positive Aludrintest bei lungengesunden Bergleuten ohne belastende Anamnese erkennen läßt. Erwähnen wir weiterhin die schwer faßbaren, aber nicht wegzudenkenden vasomotorischen Reaktionen im Bereich der Bronchien und Lunge und schließlich die ganze Problematik der Entwicklung des Emphysems als Ursache oder Folge der spastischen Bronchitis oder auch nur in rein zeitlicher Verbindung mit ihr, so wird erkennbar, wie wenig das tatsächliche Wissen um die allgemeinen Lungenreaktionen auf den Staub befriedigt im Gegensatz zur Kenntnis der spezifischen Reaktion der Silikose.

Nach Löffler (1956) und Rossier (1956) ist das Emphysem das zentrale Problem der Lungenpathophysiologie, nach unserer Auffassung selbstverständlich auch im Bergbau — mit und ohne Bronchitis, mit und ohne Silikose. Auf Grund neuerer Studien kommen wir aber zu dem Ergebnis, daß selbst mit den bisher wissenschaftlich intensiv bearbeiteten pathophysiologischen Vorgängen wie Emphysem, Bronchitis, Bronchiektasen und Silikose der frühzeitige und starke „Abbau der Lungenreserven" von Bergleuten und Staubarbeitern ganz allgemein nicht vollständig erklärt ist, sofern man sich an die exakten Begriffe der Diagnose hält. Wir werden uns mit diesem Problem in näherer

Zukunft befassen. Wichtig ist für uns jetzt, daß *die zeitweiligen trockenen bronchitischen Erscheinungen* keine unwesentlichen „bronchialen Nebengeräusche" sind. Wir fassen sie als *vegetative Alarmzeichen* der Lungen *auf den Staub* auf, und das gilt nicht nur für den Bergbau, sondern für Staubbetriebe ganz allgemein. Bis heute ist nicht geklärt, ob sie nicht in der Jugend bereits den prädisponierten Frühinvaliden infolge einer sich in Jahren entwickelnden Emphysembronchitis erkennen lassen. Das Studium gerade dieser Verhältnisse sollte ganz intensiv betrieben werden, damit die vorzeitige Vollinvalidität und ein qualvoller Tod infolge respiratorischer Insuffizienz verhütet wird, was uns wichtiger erscheint als jede Frage nach Anerkennung einer eventuellen neuen Berufskrankheit. Darüber hinaus ist so viel sicher, daß die *Vorsorge und rechtzeitige Entfernung aus dem Staubmilieu* bei der Emphysembronchitis sehr viel aussichtsreicher ist als bei der entwickelten Silikose, die je nach Anlage und Belastung unter Umständen unaufhaltsam fortschreitet. So betrachtet, ist die *Silikose keineswegs mehr das medizinische Hauptproblem im Bergbau.*

Literatur

Lent, H.: Untersuchungen über das Vorkommen von Bronchialspasmen bei Bergleuten. Beitr. Silikose-Forsch. H. 9, 17—28 (1950). — Löffler, W.: Klinik und Therapie des Emphysems. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (62. Kongr.) S. 44—60 (1956). — Pemberton, I.: Chronic Bronchitis, Emphysema and Bronchial Spasm in bituminous coal Workers. Arch. industr. Health. **13**, 529—544 (1956). — Rossier, P. H.: Zur Physiopathologie des Emphysems. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (62. Kongr.) S. 34—43 (1956). — Rossier, P. H., u. A. Buhlmann: Klinik der Lungeninsuffizienz. In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. IV, Teil 1, S. 121—252. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — Rossier, P. H., et H. Méan: L'action de l'adrénaline su la fonction pulmonaire. Verh. schweiz. naturforsch. Ges. **117**, 356—357 (1936). — Wörth, G., H. H. Durben, W. Ellersiek, L. Gasthaus u. W. Nerreter: Zur Frage der Bronchialspasmen bei Kohlenbergarbeitern im Untertagebetrieb. Beitr. Silikose-Forsch. H. 43, 1—17 (1956). — Wyss, F., u. H. Stucki: Die Bedeutung des Aludrintestes in der Diagnose des Asthma bronchiale. Helv. med. Acta **16**, 138—146 (1949).

Priv.-Doz. Dr. med. M. Carstens,
Innere Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses, Recklinghausen

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 526—538 (1958)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag (ČSR)
(Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger)

Veränderungen von Kollageneiweißstoffen im Verlaufe des Alterns und bei der experimentellen Silikose

Von

V. Kobrle und M. Chvapil, Prag

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Mai 1958)

Das Bindegewebe eines jeden Organs bildet eine dynamische Struktur, deren einzelne Bestandteile sich im Laufe der Zeit im Sinne sowohl quantitativer als auch qualitativer Veränderungen entwickeln. Die quantitative Vermehrung des Kollagens und Elastins in Rattenlungen während des Alterns, bzw. bei der Entwicklung experimenteller Silikose in der Lunge, wie wir sie in den vorangehenden Arbeiten[3, 5] beschrieben haben, stellt vom Standpunkt des Mechanismus der Bildung von Kollageneiweißstoffen ein wesentlich komplizierteres Problem dar. Unlösliche Kollageneiweißstoffe entstehen aus den vorhandenen einfacheren Eiweißkörpern, die bereits in Salzlösungen löslich sind. Das Problem löslicher Kollageneiweißstoffe bildet den Gegenstand einer fast 60jährigen Forschungsarbeit, deren einzelne Etappen in den Arbeiten von Zachariades[28] aus dem Jahre 1900, den biochemischen Studien von Orechowitsch, Tustanowskij u. a.[19], Harkness, Marko, Muir und Neuberger[13] und schließlich in den Arbeiten von Schmitt, Gross und Highberger[24] festgehalten sind.

Gegenwärtig sind 3 Typen löslicher Kollagene bekannt:

a) In alkalischen und neutralen Salzlösungen lösliches Kollagen (alkali-soluble collagen, identisch mit neutral-salt-soluble collagen[11, 13].

b) In saurem Medium mit einem p_H-Wert von 3—5 lösliches Kollagen (citrate-soluble collagen in der angelsächsischen Literatur, *Prokollagen* nach Orechowitsch u. a.[19].

c) In Phosphatpuffer lösliches Kollagen, das im Elektronenmikroskop ein charakteristisches Bild zeigt und Tropokollagen genannt wurde[24].

Jedes dieser 3 Kollagene wurde als löslicher Vorläufer des eigentlichen „unlöslichen" Kollagens bezeichnet. Erst im Jahre 1954 bewiesen Tustanowskij, Orlowska und Saides[27], daß Prokollagen einen wesentlichen Bestandteil des eigentlichen Kollagens darstellt, das kein homogener Eiweißkörper ist, sondern ein Polykomponenten- und Polyphasensystem, das aus einem zentralen Eiweißstoff — Kollastromin — besteht, an den sich im Laufe der Bildung der Kollagenfaser das separat

aufgebaute *Prokollagen* bindet. Kollastromin ist daher eine weitere Type der Kollageneiweißkörper; es enthält Hydroxyprolin, zeigt jedoch nicht die für Kollagen charakteristischen Identitätsperioden im Elektronenmikroskop (640 Å) und unterscheidet sich auch in der Röntgenstruktur. Erst durch Assoziation mit Prokollagen erlangt Kollastromin die typischen Kollageneigenschaften. Durch Einwirkung des Citratpuffers erfolgt Abspaltung des Prokollagens vom Kollastromin. Kollastromin ist in den üblichen Eiweißlösungsmitteln unlöslich.

Wenn auch nach der Auffassung von Tustanowskij, Orlowska und Saides das Prokollagen nicht die Funktion eines unmittelbaren Kollagenvorläufers hat, bildet es doch eine lösliche Komponente, die in einer bestimmten Phase am komplexen Aufbau des eigentlichen Kollagens teilnimmt.

Wenn wir den Verlauf der Inkorporierung markierten (C^{14})-Glycins in die einzelnen Kollageneiweißkörper betrachten, so zeigt es sich, daß nur der zeitliche Verlauf der Aktivität des sog. alkalilöslichen Kollagens den Eigenschaften des Vorläufers entspricht[14]. Jackson bewies mittels desselben Verfahrens, daß nach Injektion eines fibroplastischen Stoffes — Carragheenin (aus der Meeresalge Chondrus crispus) — zuerst eine starke Vermehrung in neutralen Lösungen löslichen Kollagens eintritt und später sich auch Prokollagen und die eigentlichen Skleroproteine vermehren. Der Autor gelangt zum Schlusse, daß in neutralen Lösungen lösliches Kollagen (identisch mit alkali-soluble collagen) ein Vorläufer der Kollagenfaser ist und entweder unmittelbar in Prokollagen übergeht oder sich in irgendeiner Weise am Aufbau des Prokollagens und Kollagens beteiligt[17]. Derzeit ist nicht zu entscheiden, welches der beiden löslichen Kollagene am Aufbau des eigentlichen Kollagens teilnimmt und in welcher Weise dies vor sich geht.

Wir selbst gingen in unserer Arbeit von der Annahme aus, daß in frühen Entwicklungsstadien mit intensiver Bildung von Kollagenstrukturen es möglich ist, im Gewebe die Anhäufung gerade der löslichen Formen von Kollageneiweißkörpern nachzuweisen, während bei erwachsenen oder älteren Individuen die unlöslichen Kollagenformen überwiegen.

Analog erwarteten wir bei pathologisch erhöhter Fibroplasie zuerst eine Vermehrung des löslichen Kollagenvorläufers und erst später infolge des Ausreifens der löslichen Formen eine Vermehrung des eigentlichen Kollagens. Bei der Entwicklung silikotischer Fibrose interessierte uns dann am meisten der zeitliche Verlauf der Veränderungen der einzelnen Kollagenfraktionen.

Methodik

Für unsere Versuche verwendeten wir weiße Laboratoriumsratten, Männchen des Stammes Albino, die fünf verschiedenen Altersgruppen angehörten. Nach

Ausbluten des Tieres wurde die herauspräparierte und gewogene Lunge in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und nach Gefrieren in flüssiger Luft homogenisiert. Im Homogenat wurde bestimmt:

a) Trockensubstanz,

b) Gehalt des Gesamthydroxyprolins im sauren Hydrolisat des ganzen, nichtmodifizierten Gewebes,

c) Gehalt der in alkalischem Medium von 0,1 N—NaOH (ALOH) löslichen hydroxyprolinhaltigen Stoffe,

d) Hydroxyprolingehalt der unlöslichen Skleroproteine,

e) bei manchen Gruppen bestimmten wir die Menge des Prokollagens.

ad a. Die Trockensubstanz bestimmten wir durch Trocknen eines Anteils (des zu Brei verriebenen Homogenates des Organs) zur Gewichtskonstanz bei 105° C.

ad b. Die Hydrolyse eines aliquoten Anteils des nichtmodifizierten zu Brei verriebenen Organs erfolgte mit 6 N—HCl in zugeschmolzenen Proberöhren im Autoklaven während 4 Std bei einem Druck von 5 Atm.[17].

Hydroxyprolin bestimmten wir gleichzeitig mittels zweier verschiedener Methoden:

a) Unsere eigene Modifikation der Trollschen Methode[15, 25].

Diese Modifikation beruht auf der Zugabe von Äthanol in das Reaktionsgemisch, so daß die Reaktion in einem homogenen Medium verläuft. Dadurch wurde die Reproduzierbarkeit der Methode bei gleichzeitiger Beseitigung technischer Schwierigkeiten des ursprünglichen Verfahrens verbessert. Weiters wurde das Verfahren der Hydroxyprolinbestimmung aus einem größeren Volumen des Musters angepaßt, was die Ermittlung auch in Lösungen von niedrigerer Hydroxyprolinkonzentration ermöglicht.

b) Nach Neuman und Logan[17].

ad c. *In alkalischem Medium lösliche hydroxyprolinhaltige Stoffe (ALOH)* wurden durch wiederholte dreifache Extraktion eines Anteils des Homogenats mittels 0,1 N—NaOH während einer Gesamtdauer von 18 Std erhalten. Die Extraktion erfolgte bei Zimmertemperatur unter zeitweiligem Rühren der Probe. Die Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes dieser Stoffe erfolgte indirekt aus der Differenz der Hydroxyprolinmenge im Hydrolysat des ganzen, nichtmodifizierten Gewebes und der Hydroxyprolinmenge im Hydrolysat des nach Extraktion mit 0,1 N—NaOH verbliebenen Gewebes.

Gleichzeitig vergewisserten wir uns, daß in alkalischem Medium lösliche, hydroxyprolinhaltige Stoffe (weiterhin ALOH) nicht nur alkalilösliche Kollagene, sondern auch Prokollagen und freies oder gegebenenfalls an Peptide gebundenes Hydroxyprolin enthalten. Das freie Hydroxyprolin in der Lunge bildet bei erwachsenen Ratten annähernd 0,005% der Trockensubstanz des Gewebes, d.i. 0,3% des Gesamthydroxyprolins und nach unseren Erfahrungen hängt seine Menge von der Geschwindigkeit der Bildung von Kollageneiweißstoffen ab[6].

ad d. *Unlösliche Bindegewebseiweißstoffe* (Skleroproteine) bestimmten wir in dem nach Extraktion der ALOH verbliebenen Gewebe durch Ermittlung des Hydroxyprolingehaltes in seinem Hydrolysat.

Durch Kontrollversuche überzeugten wir uns, daß dieser Anteil der Bindegewebseiweißkörper nur aus unlöslichem Kollagen (Kollastromin — Metakollagen) und aus Elastin besteht; durch Extraktion mit Citratpuffer wird aus diesem Anteil fast überhaupt kein Kollageneiweißstoff mehr freigesetzt.

ad e. *Prokollagen* bestimmten wir in der Lunge einiger Versuchsgruppen mittels der Methode nach Orechowitsch[19]. Nach wiederholtem Durchwaschen des Homogenates mit Dinatriumphosphat (0,01 M) bei 0 bis 2° C extrahierten wir

das Gewebe dreimal mit Citratpuffer eines p^H-Wertes von 3,5 bei 0 bis 2° C durch mindestens 24 Std. Die Menge des Prokollagens bestimmten wir indirekt in analoger Weise wie bei ALOH (s. Methode ad c).

Die indirekte Bestimmung von ALOH und Prokollagen wählten wir mit Rücksicht darauf, daß sie mit einem kleineren Arbeitsfehler belastet ist als die direkte Bestimmung, die wir in Kontrollversuchen ebenfalls überprüften.

Die einzelnen Fraktionen der Kollageneiweißstoffe drücken wir durch ihren Hydroxyprolingehalt in Mikrogramm auf 100 mg Trockensubstanz des Organs aus. Dadurch vermeiden wir die Anwendung von Umrechnungsfaktoren, die bei unserem Verfahren unmöglich ist, da die isolierten Fraktionen nicht eindeutig definiert sind.

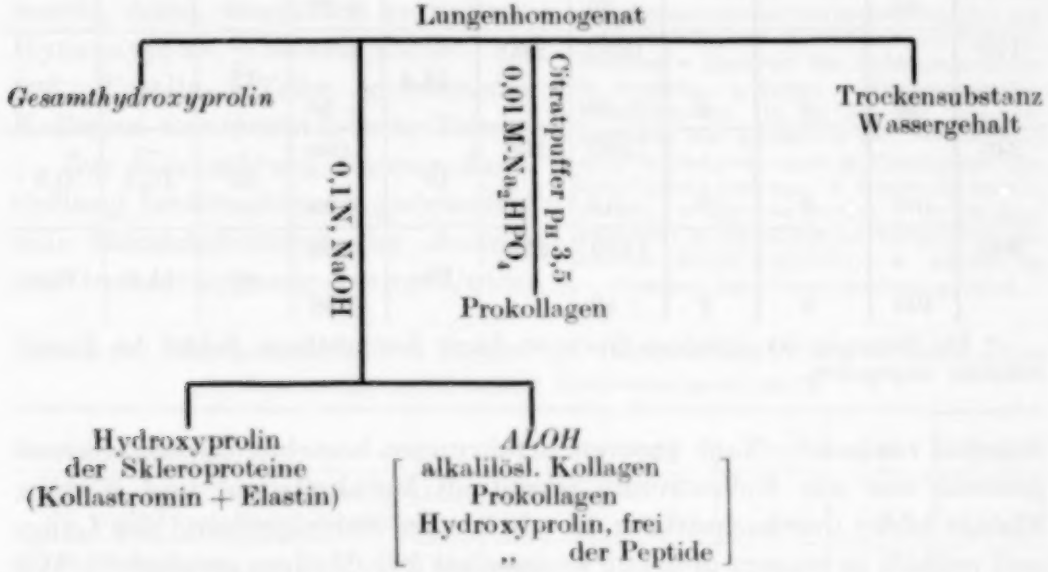
Hervorrufung experimenteller Silikose

Die Hervorrufung experimenteller Silikose erfolgte durch einmalige Einspritzung von 50 mg monodispersen SiO_2 einer Teilchengröße von ungefähr 2,0 μ in die vorher herauspräparierte Trachea von Rattenmännchen eines Gewichtes von 150 g.

Den Gesamtgehalt an Aminosäuren bestimmten wir polarographisch nach ZAHRADNIK[19]. Die Methode beruht auf Überführung der durch Hydrolyse freigesetzten Aminosäuren in polarographisch aktive Dithiocarbaminocarboxylsäuren durch Reaktion mit zugefügtem Schwefelkohlenstoff.

Den Gesamtgehalt an Iminosäuren bestimmten wir nach CHVAPIL und ZAHRADNIK[7] polarographisch als Nitrosoderivate.

Der Stickstoff wurde nach dem Mikro-Kjeldahlverfahren bestimmt.



Schema des Verfahrens der Lungenverarbeitung

Ergebnisse

I. Veränderungen einiger Fraktionen von Kollageneiweißstoffen im Verlaufe des Alterns der Ratten

In der ersten Versuchsreihe verarbeiteten wir insgesamt 84 Rattenlungen von 5 Altersgruppen in 36 Analysen, denn in der Gruppe junger Ratten verarbeiteten wir stets einige Lungen als 1 Probe. Das Alter der Ratten bewegte sich von

18 Tagen bis zu 14 Monaten. Das Durchschnittsgewicht in den einzelnen Gruppen der Rattenmännchen war 40 g, 150 g, 170 g, 240 g und 300 g; die Unterschiede der einzelnen Rattengewichte in jeder Gruppe waren kleiner als 5%.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und Abb. 1 angeführt.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß

a) die Konzentration sowohl des Gesamthydroxyprolins als auch des Hydroxyprolins der Skleroproteine während des Alterns des Organismus

Tabelle 1. *Gehalt einiger hydroxyprolinhaltiger Stoffe in den Lungen von Ratten verschiedenen Alters*

Gewicht der Ratten in g	Alter in Tagen	Anzahl der Ratten in der Gruppe	Anzahl der Analysen	Hydroxyprolingehalt (μg/100 mg Trockensubstanz)*						
				insgesamt	ALOH		Skleroproteine		Prokollagen	
					*	in % des Gesamt-Hypro	*	in % des Gesamt-Hypro	*	in % des Gesamt-Hypro
40	18	50	2	777 ± 28	385	50	385 ± 21	50	15,5	1,7
150	60	10	10	915 ± 30	210	23	705 ± 27	77	—	—
170	90	6	6	1060 ± 48	260	24,4	800 ± 36	75	—	—
240	180	9	9	1360 ± 45	209	15	1160 ± 38	85	12,5	0,9
300	400	9	9	1490 ± 40	290	20	1200 ± 38	80	11,9	0,8

* Die Streuung der einzelnen Werte ist durch den mittleren Fehler des Durchschnitts angegeben.

dauernd zunimmt. Nach unseren Erfahrungen bestehen die sog. Skleroproteine nur aus Kollastromin (eventuell Metakollagen) und Elastin. Elastin bildet durchschnittlich 15—20% aller Skleroproteine der Lunge und enthält in seinem Molekül weniger als 2% Hydroxyprolin[5,17]. Wir begehen daher keinen großen Fehler, wenn wir das Hydroxyprolin der Skleroproteine als das Hydroxyprolin des Kollastromins selbst betrachten. Für Kollageneiweißstoffe von Säugetierprovenienz bewiesen Neuman und Logan, daß sie durchschnittlich 13,5% Hydroxyprolin enthalten und daher der Faktor zur Berechnung des Kollagens aus dem bestimmten Hydroxyprolin *7,46* beträgt. Multiplizieren wir mit diesem Faktor die Hydroxyprolinmenge der Skleroproteine und vergleichen wir die Menge der so bestimmten Skleroproteine mit ihrer nach der gravi-

metrischen Methode von LOWRY, GILLIGAN und KATERSKY[16] bestimmten Menge, so stellen wir fest, daß die größten Abweichungen zwischen den beiden Bestimmungsverfahren der Skleroproteine bei der jüngsten Gruppe der verarbeiteten Tiere (45%) auftreten, während sie bei den anderen Altersgruppen der Ratten kleiner sind und innerhalb der experimentellen Fehler liegen. Wir nahmen an, daß diese Diskrepanz in den Ergebnissen der Kollagenbestimmung auf gravimetrische Weise oder mit Hilfe des Hydroxyprolins dadurch verursacht wird, daß derselbe ursprüngliche Faktor von 7,46 zu Unrecht für Kollagen angewendet wird, das sowohl aus jungen als auch aus erwachsenen Tieren isoliert wurde.

Bereits früher haben wir nämlich bewiesen, daß von neugeborenen Ratten stammendes unlösliches Kollagen, das durch wiederholte Extraktion mit 0,1 N—NaOH erhalten wurde, einen wesentlich geringeren Hydroxyprolingehalt aufweist als auf dieselbe Weise gewonnenes Kollagen aus erwachsenen Tieren.

Zur Überprüfung unserer Feststellung bestimmten wir gleichzeitig den Gesamtstickstoff der Amino- und Iminogruppen in den zur Unter-

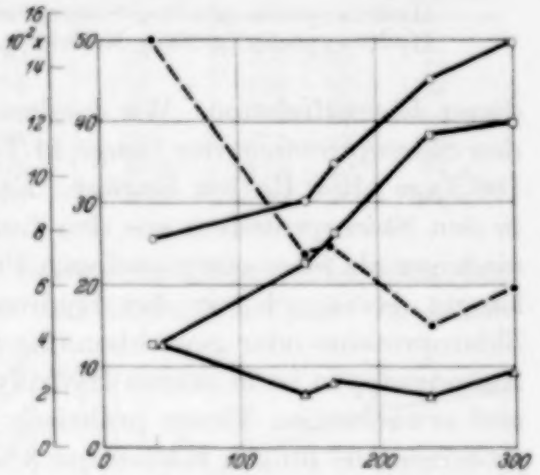


Abb. 1. Veränderungen der einzelnen Fraktionen von Kollageneiweißstoffen der Lungen während des Alterns der Ratten. x-Achse = Gewicht der Rattenmännchen in Gramm; y-Achse = Hydroxyprolinkonzentration (in μg/100 mg Trockensubstanz der Lunge) $\times 10^2$; – – – – = ALOH-Hydroxyprolin in Prozent des Gesamthydroxyprolins; ○ Gesamthydroxyprolin; □ Hydroxyprolin der Skleroproteine; △ alkalilösliche hydroxyprolinhaltige Stoffe (ALOH); ● ALOH in Prozent des Gesamthydroxyprolins

Tabelle 2. *Skleroproteingehalt in Lungen von Rattenmännchen verschiedenen Alters laut zweier verschiedener Bestimmungsverfahren*

Rattengewicht (g)	22	170	240	300
A. Hydroxyprolin der Skleroproteine × 7,46 (in mg/100 mg Trockensubstanz)	2,8	6,0	8,7	9,0
B. Skleroproteine, gravimetrisch bestimmt (in mg/100 mg Trockensubstanz)	4,9 ±0,5	7,0 ±0,3	9,3 ±0,1	10,2 ±0,3
Differenz B—A	2,1	1,0	0,6	1,2
Abweichung in Prozent des Wertes B $\left(\frac{B-A}{B} \times 100\right)$	43%	14%	6%	10,8%

suchung vorliegenden Skleroproteinen aus den Lungen 18 und 180 Tage alter Ratten und ermittelten den Prozentgehalt an Hydroxyprolin in

Tabelle 3. *Hydroxyprolingehalt in Skleroproteinen aus Lungen junger und erwachsener Ratten*

	Skleroproteine aus der Lunge	
	18 Tage alter Ratten	180 Tage alter Ratten
Hydroxyprolin (g/100 g Skleroproteine) . . .	7,90	12,70
Hydroxyprolin (g/100 g N Skleroproteine) .	5,65	9,3

dieser Eiweißfraktion. Wir fanden, daß der Stickstoffgehalt 14,2% in den Skleroproteinen der Lunge 14 Tage alter Ratten und 13,6% in jenen 180 Tage alter Ratten beträgt. Es ist daher der Hydroxyprolingehalt in den Skleroproteinen aus den Lungen 18 Tage alter Ratten um 40% niedriger als jener einer analogen Probe aus erwachsenen Ratten, unabhängig davon, ob wir das Hydroxyprolin in Stickstoffprozenten der Skleroproteine oder gewichtsmäßig ausdrücken. Die Konzentration der Aminogruppen ist in sauren Hydrolysaten der Skleroproteine aus jungen und erwachsenen Tieren praktisch gleich, während sie in den Skleroproteinen aus jungen Ratten um 8% höher war. Dagegen ist die Menge der Iminogruppen — des Prolins und Hydroxyprolins — im Hydrolysat der Skleroproteine der Lungen junger Ratten um 35% niedriger. Auf diese Weise haben wir wiederholt in einem unabhängigen Versuche bewiesen, daß *die Skleroproteine aus jungen Tieren einen markant niedrigeren Prozentgehalt an Hydroxyprolin aufweisen, so daß die Anwendung des Faktors 7,46 nur für Hydroxyprotin der Kollagene aus den Geweben erwachsener Säugetiere zulässig ist.* Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 3 angeführt.

b) Der Prozentgehalt der alkalilöslichen hydroxyprolinhaltigen Stoffe (ALOH) nimmt mit dem Alter markant ab. Diese Abnahme zeigt sich besonders deutlich bei der I. und II. Altersgruppe: Die Lunge 18 Tage alter Ratten enthält ungefähr 50% ALOH vom Gesamtgehalt an Hydroxyprolin, während die Lunge 60 Tage alter Ratten nur noch ungefähr 25% ALOH enthält.

c) Der Prozentgehalt des Prokollagens in der Lunge sinkt ebenfalls *mit dem Alter* (Tabelle 1). Bei 18 Tage alten Ratten bildet das Hydroxyprolin des Prokollagens 1,7% der Gesamtmenge des Hydroxyprolins in der Lunge, bei erwachsenen Ratten beträgt dieser Wert nur 0,9 bzw. 0,8%. Das Prokollagen bildet 3—6% des Hydroxyprolins der in alkalischem Medium löslichen Stoffe.

II. Veränderungen einiger Fraktionen der Kollageneiweißstoffe im Verlaufe der Entwicklung experimenteller Lungensilikose bei Ratten

In dieser Versuchsserie erfolgte eine einmalige Einführung von Siliciumdioxydstaub in die Lungen von insgesamt 60 Rattenmännchen

Tabelle 4. *Gehalt einiger hydroxyprolinhaltiger Stoffe in Rattenlungen im Laufe der Entwicklung experimenteller Silikose*

Dauer von der Verstaubung der Lunge mit SiO_2 in Tagen	Anzahl der Ratten	Hydroxyprolingehalt in µg/100 mg Trockensubstanz der Lunge*				
		insgesamt	ALOH		Skleroproteine	
			*	in % des Gesamt-Hypro	*	in % des Gesamt-Hypro
0 = 150 g	10	915 ± 30	210	23	705 ± 23	77
14	5	1030 ± 42	274	27	726 ± 32	73
30	5	1209 ± 33	440	36	743 ± 16	64
60	5	1950 ± 40	375	28	975 ± 25	72
120	9	1475 ± 67	303	20,6	1172 ± 42	79,4
180	9	1513 ± 41	313	20,6	1200 ± 38	79,4

eines Gewichtes von je 150 g. In unsere endgültige Übersicht der Ergebnisse nahmen wir die Resultate von 33 Analysen auf. Im Laufe der pathologisch erhöhten Fibrotisierung der Lunge zeigten sich markante Veränderungen in den untersuchten Kollagenfraktionen, die in Tabelle 4 und Abb. 2 angeführt sind.

Bereits in frühen Stadien der Einwirkung von SiO_2 auf das Lungenmesenchym (14 und 30 Tage) tritt eine markante Vermehrung sowohl des Gesamthydroxyprolins als auch von ALOH ein. Diese Werte sind im Vergleich mit jenen der Ausgangsgruppe statistisch bedeutungsvoll ($P<0{,}01$); *915* ± 30 : *1030* ± 42 : *1209* ± 33 für Gesamthydroxyprolin und 210 : 274 : 444 für ALOH. In denselben Zeitintervallen sind die Änderungen der Skleroproteine unbedeutend (705 : 726 : 743). Dies bedeutet, daß die Bestimmung sowohl des Gesamthydroxyprolins im Organ als auch insbesondere die Bestimmung der ALOH ein empfindlicherer Indicator jener Zeitphasen der Fibroplasie ist, in denen eine plötzliche Produktion löslicher Typen von Kollageneiweißstoffen auftritt. In der Zeit, in der die Konzentration der ALOH zu sinken

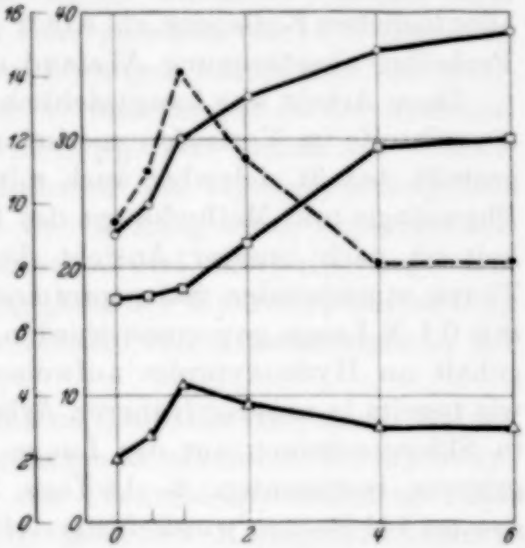


Abb. 2. Veränderungen der einzelnen Fraktionen von Kollageneiweißstoffen nach einmaliger Verstaubung der Lungen mit SiO_2. *x*-Achse = Zeit nach Verstaubung der Lungen in Monaten (Anfangsgewicht der Rattenmännchen 150 g); *y*-Achse = Konzentration des Hydroxyprolins (in µg/100 mg Trockensubstanz der Lunge) × 10^2; – – – – = ALOH-Hydroxyprolin in Prozent des Gesamthydroxyprolins; ○ Gesamthydroxyprolin; □ Hydroxyprolin der Skleroproteine; △ alkalilösliche hydroxyprolinhaltige Stoffe (ALOH); ● ALOH in Prozent des Gesamthydroxyprolins

beginnt (2. Monat), tritt wieder eine markantere Vermehrung der Skleroproteine ein. Diese Veränderungen zeigt das Diagramm in Abb. 2.

Diskussion

Wenn auch bis jetzt die pathophysiologische Bedeutung der einzelnen Typen löslicher Kollageneiweißstoffe nicht geklärt ist, häufen sich doch die Beweise, daß zwischen ihnen eine wesentliche Entwicklungsverwandtschaft besteht.

Jackson[14] führt in seiner Arbeit an, daß alkalilösliche Kollageneiweißstoffe in Prokollagen übergehen können. Tustanowskij[26] sieht gleichfalls keinen funktionellen Unterschied zwischen den beiden angeführten Kollagentypen. Die unterschiedliche Löslichkeit in alkalischem bzw. saurem Medium ergibt sich aus dem jeweiligen physikalisch-chemischen Zustand des Eiweißkörpers, Strukturveränderungen usw.

Diese Verwandtschaft der löslichen Kollagene bildete einen der Gründe, weshalb wir in der zweiten Serie unserer Versuche die Summe aller löslichen Kollagene als ALOP bestimmten und von einer isolierten Prokollagenbestimmung Abstand nahmen.

Diese Arbeit war hauptsächlich auf die Untersuchung der Kollageneiweißstoffe im Verlaufe experimenteller Lungensilikose bei Ratten eingestellt, befaßt sich aber auch mit einigen grundsätzlichen Fragen der Physiologie und Methodologie des Bindegewebes. Von größter Wichtigkeit ist nach unserer Ansicht die Feststellung, daß die von jungen Tieren stammenden Skleroproteine, die durch wiederholte Extraktion mit 0,1 N Lauge gewonnen wurden, einen markant niedrigeren Prozentgehalt an Hydroxyprolin aufweisen. Zu demselben Schluß gelangten wir bereits in unserer früheren Arbeit, als wir den Hydroxyprolingehalt in Skleroproteinen aus der Lunge von Ratten der folgenden 3 Altersgruppen bestimmten: 2—18 Tage, 3 Monate, älter als 1 Jahr. Bei insgesamt 141 Ratten wurde festgestellt, daß die Skleroproteine aus jungen Tieren in statistisch bedeutungsvoller Weise einen niedrigeren Hydroxyprolingehalt (5,3%) aufweisen als erwachsene Ratten (10,8 und 11,2%) mit einem Werte von $P<0{,}01$[4]).

In dieser Arbeit konnten wir wiederholt nachweisen, daß bei praktisch gleichem Gehalt an Gesamtstickstoff und Aminosäuren die Skleroproteinprobe aus der Lunge junger Ratten einen markant niedrigeren Gesamtgehalt an Iminosäuren zeigt. Durch direkte Bestimmung des Hydroxyprolins wurde dann bewiesen, daß diese Verminderung nur Hydroxyprolin betrifft, wogegen der Gehalt an Prolin in beiden Proben praktisch derselbe ist. Der Hydroxyprolingehalt im Kollagenmolekül hängt daher nicht nur von der Phylogenese ab (Gustavson[12], Neuman und Logan[18]), sondern auch während der Ontogenese des Organismus treten markante Veränderungen im Hydroxyprolingehalt des Kollagens

ein. Nach TUSTANOWSKIJ, ORLOWSKA und SAIDES[20-23] und BANGA und BALO[1] ist das Kollagen eine Polykomponenten- und Polyphasensubstanz. Das Kollastromin, das den überwiegenden Teil des Kollagenkomplexes bildet, der nach unseren Erfahrungen in den Skleroproteinen nach wiederholter Extraktion mit 0,1 N—NaOH zurückbleibt, enthält nach DENISOWA und SAIDES[8] 11,8 Gewichtsprozente Hydroxyprolin im Vergleich zu 13,45% des eigentlichen Kollagens (d.i. 8,2 und 9,1% Gesamtstickstoff). Das Prokollagen dagegen enthält mehr Hydroxyprolin als das Kollagen (BOWES u. a.[2], HARKNESS u. a.[13]). Bereits aus diesen Angaben geht klar hervor, daß die Frage des Hydroxyprolingehaltes in Kollageneiweißstoffen ein sehr kompliziertes Problem darstellt und die Einführung eines bestimmten Faktors häufig eine das tatsächliche Bild verzerrende Vereinfachung darstellt.

Einer dynamischen Verfolgung der Veränderungen löslicher Kollageneiweißkörper unter den Bedingungen pathologisch erhöhter Fibroplasie wurden bisher nur wenige Arbeiten gewidmet: JACKSON verfolgte nach subcutaner Carragheenininjektion die Inkorporation von (C^{14})-Glycin in Kollagene, die in neutralen und sauren Lösungen löslich sind. Er fand, daß die häufigsten und markantesten Veränderungen in der Fraktion eintreten, die in Lösungen mit neutralem p_H-Wert löslich ist. GOULD und WOESSNER bestimmten unter anderem den Hydroxyprolingehalt im Granulationsgewebe im Verlaufe der Heilung einer experimentell beigebrachten Schnittwunde bei normalen und skorbutischen Meerschweinchen und bewiesen die Abhängigkeit der Hydroxyprolinbildung im Granulationsgewebe von der Anwesenheit von Ascorbinsäure in der Diät[10].

In dieser Arbeit stellten wir fest, daß im Laufe des Alterns der Ratten sich in den Lungen sowohl der Prozentgehalt alkalilöslicher hydroxyprolinhaltiger Stoffe als auch jener des Prokollagens erniedrigt. Bei einige Tage alten Ratten bilden die löslichen Kollageneiweißstoffe annähernd 50% des Gesamthydroxyprolingehaltes der Lunge, bei erwachsenen Ratten jedoch nur noch 20%. Durch die Einwirkung von Siliciumdioxyd auf das Lungengewebe erfolgt bereits nach 14 Tagen eine wesentliche Vermehrung der löslichen Kollagene und das Maximum wird nach 30 Tagen erreicht. Im Verlaufe der weiteren Monate der Entwicklung experimenteller Lungensilikose ist die Menge dieser Kollagene praktisch dieselbe wie bei gleich alten Kontrolltieren. Dieser Befund spricht für eine bedeutende metabolische Beweglichkeit der genannten Eiweißkörper. Hinsichtlich der Erklärung des Mechanismus der Einwirkung von SiO_2 und anderer fibroplastischer Staubarten weist die frühzeitige Vermehrung der Kollageneiweißstoffe auf einen augenblicklichen spezifischen Einfluß des Staubes auf die Fibrillogenese hin, d.i. auf die Entwicklung von Fibroblasten des Lungenmesenchyms.

Bisher wurde die langsam vor sich gehende Bildung fibrotischer Knoten insbesondere im Lungengewebe eher durch die Eigenschaften der SiO_2-Kristalle oder durch ihre langsame Auflösung in biologischen Medien erklärt als durch die Reaktivität des Bindegewebes. Die Vermehrung löslicher Kollageneiweißstoffe ist begreiflicherweise durch histologische Methoden nicht nachzuweisen. Trotzdem ist gerade in diesem frühen Stadium das Lungenmesenchym von maximaler Aktivität.

Die Zeit des Erscheinens der ersten histologisch nachweisbaren Veränderungen ist eigentlich die Zeit des Reifens löslicher Kollagene zu typischen unlöslichen Fasern.

Ein weiterer Beweis für die Bedeutung der Reaktivität des Bindegewebes für die Entwicklung fibrotischer Veränderungen bei Silikose ist die Abhängigkeit der Bildungsgeschwindigkeit silikotischer Granulose von der Stelle der Applizierung des Siliciumdioxyds. Nach Injektion von SiO_2 in das Unterhautgewebe, das Mesenterium, d.h. eine histologische Form, in der Bindehautgewebe vorwiegt, bildet sich bereits innerhalb 30 Tagen ein typischer silikotischer Knoten, während in anderen, an Bindegewebe relativ ärmeren Formationen die Entwicklung der Knoten langsamer vor sich geht. Unter den parenchymatischen Organen nimmt die Lunge vom Standpunkt der Problematik des Bindegewebes eine Sonderstellung ein — sie enthält nämlich die größte Menge von Bindegewebe-Eiweißstoffen, deren Konzentration sich im Laufe der individuellen Entwicklung der Organismus ständig vermehrt[5], zum Unterschiede von den anderen parenchymatischen Organen, in denen die Konzentration der Skleroproteine in einem bestimmten Alter einen bestimmten Grenzwert erreicht und praktisch nicht weiter ansteigt.

Aus diesen Gründen kann angenommen werden, daß das Lungenmesenchym nach Applizierung von SiO_2 leichter und in größerer Menge die einzelnen Bindehautkomponenten produzieren wird.

Die frühzeitige und ungehemmte Bildung von löslichen Kollageneiweißkörpern nach Applizierung eines fibroplastischen Stoffes (SiO_2 Carragheenin) ermöglicht ihre vorteilhafte Anwendung inder Methodologie experimenteller Silikose zur schnellen Unterscheidung der fibroblastischen Wirksamkeit verschiedener Staubarten und insbesondere zur Bewertung von Stoffen, die die Bindegewebebildung bei Silikose hemmen. Es zeigt sich immer mehr die Notwendigkeit, zur Lösung dieser Fragen objektive quantitative Methoden anzuwenden. Nach unseren Erfahrungen sind hierzu jene Methoden geeignet, mittels deren die gesamten Kollageneiweißstoffe bzw. ihr Hydroxyprolingehalt bestimmt werden. Bei Geweben mit einem höheren Gehalt an Bindegewebe-Eiweißstoffen, einschließlich der Lunge, kann Hydroxyprolin mit Vorteil im Hydrolysat des ganzen Gewebes bestimmt werden. Auch die Methode von Fitch, M. L. R. Harkness und R. D. Harkness hat sich bei unseren Versuchen gut bewährt.

Zusammenfassung

In den Lungen von Ratten verschiedenen Alters wie auch in jenen von Ratten mit verschiedenen Graden experimenteller Silikose bestimmten wir den Gehalt an Gesamthydroxyprolin, Hydroxyprolin der Skleroproteine und Hydroxyprolin alkalilöslicher Kollageneiweißstoffe. In einigen Fällen wurde das Prokollagen isoliert.

Es wurde gefunden, daß im Laufe des Alterns der Ratten eine markante Abnahme der löslichen Kollageneiweißstoffe erfolgt, deren Hydroxyprolingehalt in den Lungen 18 Tage alter Ratten 50% und in jenen erwachsener Ratten ungefähr 20% des Gesamthydroxyprolins beträgt.

In Citratpuffer lösliches Kollagen (Prokollagen) bildet in der Lunge ungefähr 1% des gesamten Hydroxyprolins und seine Menge nimmt ebenfalls im Laufe des Alterns ab.

Die Menge der Skleroproteine (Kollastromin und Elastin) nimmt in der Rattenlunge während des Alterns ständig zu. Nach intratrachealer einmaliger Verstaubung der Lunge mit Siliciumdioxyd (50 mg, 2 μ) tritt bereits nach 14 Tagen und in besonders markanter Weise nach 30 Tagen eine Vermehrung alkalilöslicher Kollageneiweißstoffe ein, während im Laufe derselben Zeit die Veränderungen in den Skleroproteinen unbedeutend sind.

In späteren Entwicklungsphasen experimenteller Silikose sinkt der Gehalt an löslichen Kollageneiweißstoffen auf den Normalwert, wogegen die Menge der Skleroproteine markant ansteigt.

Es wurde nachgewiesen, daß die durch wiederholte Extraktion mit 0,1 N—NaOH aus den Lungen einige Tage alter Ratten gewonnenen Skleroproteine bei gleichem Gesamtgehalt an Aminosäuren einen wesentlich niedrigeren Gehalt an Hydroxyprolin aufweisen.

Vorteilhafte Verfahren zur Bestimmung des Fibrosegrades bei der Entwicklung experimenteller Silikose wurden behandelt.

Literatur

[1] Banga, J., J. Baló and H. Szabó: The procollagen as a component of collagen fibres. Acta physiol. hung. **9**, 61 (1956). — [2] Bowes, J. H., R. G. Elliott and J. A. Moss: The composition of collagen and acid — soluble collagen of bovine skin. Biochem. J. **61**, 145 (1955). — [3] Chvapil, M.: Biochemical investigation on connective tissue in the lung of normal rats and rats with experimental silicosis. Pracov. Lék. **8**, 2 (1956). — [4] Chvapil, M.: Hydroxyproline content of scleroproteins in the lungs of rats during ontogeny. Physiol. Bohemoslov. **5**, 421 (1956). — [5] Chvapil, M.: Scleroproteins in the lungs, liver, kidneys and myocardium during ontogeny in rats. Physiol. Bohemoslov. **6**, 102 (1957). — [6] Chvapil, M.: An account to the mechanism of action of cortisone on fibrillogenesis. Physiol. Bohemoslov. **7** (1958). — [7] Chvapil, M., u. R. Zahradnik: Eine polarographische Methode zur Bestimmung von Prolin und Hydroxyprolin in Proteinhydrolysaten. Z. physiol. Chem. **307**, 217 (1957). — [8] Denisowa, A. A., i A. L. Saides: Aminokislotnyj

sostav frakcij kollagena morskoj svinki. D.A.N. SSSR. **114**, 1287 (1957). — [9] Fitch, S. M., M. L. R. Harkness and R. D. Harkness: Extraction of collagen from tissues. Nature (Lond.) **176**, 163 (1955). — [10] Gould, B. S., and J. F. Woessner: Studies in cystic fibrosis. J. biol. Chem. **226**, 289 (1957). — [11] Gross, J., J. H. Highberger and F. O. Schmitt: Collagen structures considered as states of aggregation of a kinetic unit. The tropocollagen particle. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **41**, 1 (1955). — [12] Gustavson, K. H.: Hydroxyproline and stability of collagens. The function of hydroxyproline in collagens. Acta chem. scand. **8**, 1299 (1954). — Nature (Lond.) **175**, 70 (1955). — [13] Harkness, R. D., A. M. Marko, N. N. Muir and Z. Neuberger: The metabolism of collagen and other proteins of the skin of rabbits. Biochem. J. **56**, 558 (1954). — [14] Jackson, R. D.: Connective tissue growth stimulated by carrageenin. Biochem. J. **65**, 277 (1957). — [15] Kobrle, V.: Modifikace Trollovy methody k stanovení hydroxyprolinu. Im Druck 1958. — [16] Lowry, O. H., D. R. Gilligan and E. M. Katersky: The determination of collagen and elastin in tissues. J. biol. Chem. **139**, 715 (1941). — [17] Neuman, R. E., and M. A. Logan: The determination of hydroxyproline. J. biol. Chem. **184**, 299 (1950). — [18] Neuman, R. E., and M. A. Logan: The determination of collagen and elastin in tissues. J. biol. Chem. **186**, 549 (1950). — [19] Orechowitsch, V. N., A. A. Tustanowskij i N. J. Plotnikowa: O prokolagenie kozhi. D.A.N. SSSR. **60**, 837 (1948). — [20] Orlowska, G. V.: Vzajmootnoschenije vlaknistych struktur sojedinitjelnoj tkani. Arch. patologii **1**, 68 (1956). — [21] Orlowska, G. V., A. L. Saides i A. A. Tustanowskij: Obrazovanije kollagena v embryogenezu. D.A.N. SSSR. **111**, 1396 (1956). — [22] Saides, A. L.: Struktura kollagena i jevo vidovyje osobiennosti. Biofyzika **1**, 279 (1956). — [23] Saides, A. L., A. A. Tustanowskij i G. V. Orlowska: Rol njebjelkovych ingredientov v vozniknovjeniji struktury prokollagena. D.A.N. SSSR. **104**, 563 (1955). — [24] Schmitt, F. O., J. Gross and J. H. Highberger: Tropocollagen and the properties of fibrous collagen. Exp. Cell Res. Suppl. **3**, 326 (1955). — [25] Troll, W., and R. K. Cannan: A modified photometric ninhydrin method for the analysis of amino and imino acids. J. biol. Chem. **200**, 803 (1953). — [26] Tustanowskij, A. A.: Persönliche Mitteilungen. — [27] Tustanowskij, A. A., i G. V. Orlowska: O spezifieznosti argirofiliji bielkovych obrazovanij sojedinitjelnoj tkani. Arch. patologii **3**, 32 (1953). — [28] Zacchariades, P. A.: Recherches sur la structure du tissue conjonctif. C. R. Soc. Biol. (Paris) **52**, 182 (1900). — [29] Zahradnik, R.: Reakce aminokyselin se sirouhlíkem. III. Chem. Listy **49**, 1002 (1955).

Dr. med. Milos Chvapil,
Institut für Gewerbehygiene und Berufskrankheiten, Praha II,
Karlovo nám. 33 (CSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 539—554 (1958)

Aus dem Niedersächsischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin
und Gewerbehygiene Hannover*
(Leiter: Oberregierungs- und Obergewerbemedizinalrat Dr. Wende)

Der Feuerstar in meßtechnischer Beziehung und gewerbehygienischer Bedeutung

Von

W. Franke, Hannover

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Mai 1958)

Seit Jahrzehnten ist in der gewerbeärztlichen Praxis das Auftreten von Linsentrübungen bei Glasbläsern vor allem durch die von Stöver und Kraupa vorgenommenen Reihenuntersuchungen bekannt. Dieser Beobachtung wurde vom Gesetzgeber durch Einbeziehung des grauen Stars bei Glasmachern als entschädigungspflichtige Berufskrankheit in die 1. Berufskrankheitenverordnung vom Jahre 1925 Rechnung getragen.

Bis zum Jahre 1920 waren besonders von Engländern Linsenschädigungen auch bei anderen Arbeiterkategorien beschrieben, die in gleicher Weise wie die Glasbläser strahlenden Schmelzmassen ausgesetzt waren.

Im Jahre 1929 führte Stöver mit Unterstützung des damaligen Reichsarbeitsministeriums im oberschlesischen Industriebezirk Linsenuntersuchungen, insbesondere bei Hochofen-, Stahlwerks- und Walzwerksarbeitern durch. Unter 270 Hochofenarbeitern fand sich ein Fall von Feuerstar, unter 100 Walzwerksarbeitern ein weiterer Schadensfall und unter 240 Eisenpressern und Schmieden konnten 3 Starfälle beobachtet werden. Nachdem auch Schmyder bei 32 Arbeitern eines Eisenwalzwerkes einen erhöhten Befall von Linsentrübungen feststellte, wurden von der 2. Berufskrankheitenverordnung ab auch Arbeiter der Eisenhütten und Metallschmelzereien in den Versicherungsschutz einbezogen.

Der prozentuale Befall von Linsentrübungen divergiert mit 4—10% unter den Arbeitern der verschiedenen Betriebe der Glasindustrie recht deutlich; in der Eisen- und Metallindustrie ist dieser auf Grund der von Stöver errechneten 0,8% am niedrigsten. Diese Unterschiede werden von Sachkennern auf die Verschiedenheit des Schmelzmaterials, auf die unterschiedlichen Schmelztemperaturen und die jeweiligen

* Die Arbeit wurde auf Anraten und mit Unterstützung des früheren Leiters der Dienststelle, Herrn Prof. Dr. Nuck, durchgeführt.

betriebseigentümlichen Verhältnisse zurückgeführt. Das seltene Auftreten von Feuerstaren in der Metallindustrie wird mit dem besseren Arbeitsschutz durch maschinelle Füllung und automatische Öffnung der Öfen erklärt.

Über die Häufigkeit des Auftretens von Glasmacherstaren berichtete Pluhar im Jahre 1941, daß von 1926—1939 von der Glasberufsgenossenschaft 408 Starerkrankungen als entschädigungspflichtig anerkannt wurden. Von *1949—1956* wurden nach Auskunft des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften in Bonn von der Berufsgenossenschaft der Keramischen und Glasindustrie 24 Starfälle anerkannt und von anderen Berufsgenossenschaften, bei denen die Eisen- und Metallindustrie versichert ist, 3 Fälle. (Die Bezugszahlen über die stargefährdeten Beschäftigten in den einzelnen Industrien sind uns allerdings nicht bekannt.)

Insgesamt wurden bis Ende des Jahres 1955 in der deutschen Bundesrepublik 58 ältere und neue berufliche Linsentrübungen entschädigt, im Vergleich zu beispielsweise 44 alten und neuen Quecksilbervergiftungen innerhalb desselben Zeitraumes. Diese Zahlen sind, verglichen mit der Gesamtzahl der entschädigten Berufskrankheiten, relativ klein. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Linsentrübung für den Betroffenen einen Dauerschaden bedeutet.

Themenstellung

Die erste Frage, die uns zur Vornahme meßtechnischer Untersuchungen veranlaßte, ergibt sich aus den in der Einleitung gebrachten stark divergierenden Prozentzahlen über die Häufigkeit des Auftretens von Linsentrübungen in den verschiedenen Industriezweigen „der heißen Zunft". Man glaubt zu wissen, daß landschaftlichen und konstitutionellen Momenten beim Auftreten der Katarakta eine nicht untergeordnete Bedeutung zukommt. Andererseits sind auf Grund der geltenden wissenschaftlichen Anschauungen die von glühenden Schmelzmassen ausgehenden Strahlen für die Entstehung von gewerblichen Linsentrübungen verantwortlich zu machen. Aus diesem Grunde entschlossen wir uns zur Durchführung exakter Messungen, um dadurch objektive Anhaltspunkte über die Stargefährdung von Arbeitern in verschiedenen Industrien zu gewinnen. Erst kürzlich machte sich Jaensch anläßlich der Beschreibung eines Falles von Linsentrübung bei einem Zinkschmelzer zum Sprecher der Ophthalmologen, die bei charakteristischen Symptomen im Sinne eines Feuerstars für eine Ausdehnung des Versicherungsschutzes auf alle strahlengefährdeten Betriebe, z. B. auch auf Walzwerke, Kokereien und Schmieden plädieren.

Ferner beabsichtigten wir im Hinblick auf den Arbeitsschutz herauszufinden, welchen schützenden Effekt die von strahlengefährdeten Arbeitern vielfach benutzten Schutzgläser und Drahtgitter haben.

Nicht zuletzt wollten wir der Frage nachgehen, ob es möglich ist, daß die *Infrarotstrahler*, die immer häufiger in industriellen Trockenanlagen zur Anwendung kommen, eine Strahlengefährdung mit sich bringen, zumal in der Praxis keine Erfahrungen darüber vorliegen.

Die *bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen über die Genese des Feuerstars* mußten die Grundlage für das in Zusammenarbeit mit dem Institut für angewandte Physik der Technischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. HINZPETER) entwickelte Meßgerät abgeben[1]. Unter dem Einfluß von VOGT u. Mitarb. hat sich die Ansicht durchgesetzt, daß der Berufsstar durch die Einwirkung bestimmter Strahlen des kurzwelligen Infrarotbereiches (750—2000 mμ mit einem Intensitätsmaximum von 800—1400 mμ) hervorgerufen wird. Dieses Ultrarot penetriert, wie tierexperimentell u.a. von BÜCKLERS gezeigt werden konnte, Hornhaut und Kammerwasser und wird in der Linse sowie dem pigmentierten Gewebe von Iris und Netzhaut absorbiert. Genau wie beim Feuerstar trat im Tierversuch die erste Trübung in der hinteren axialen Rinde der Linse auf. Die von GOLDMANN aufgestellte Theorie, wonach die Linsentrübungen nur durch Wärmeeinwirkung hervorgerufen werden sollen, hat keine allgemeine Anerkennung gefunden (SCHMYDER-WAGNER). In der Arbeit von GOLDMANN, KÖNIG und MÄDER über die Durchlässigkeit der Augenlinse für Infrarot, mit der die Wärmetheorie gestützt werden soll, fällt folgendes auf: Die Absorptionskurven, die von der Linse und einer äquivalenten Wasserschicht aufgestellt worden sind, decken sich bei 1,15 bis 1,34 mμ nicht. Unter physikalischen Aspekten deutet diese Abweichung auf eine spezifische Absorption von Strahlen dieses Bereiches innerhalb der Linsensubstanz hin. Damit erscheint die von VOGT aufgestellte Theorie *nicht* widerlegt, wonach der in der Linse absorbierte Ultrarotanteil für die berufliche Kataraktentstehung verantwortlich zu machen ist.

Diese in der Linse zur Absorption kommenden Strahlungsenergien über alle Wellenbereiche des Lichtes meßtechnisch zu erfassen, stellte das Problem bei der Entwicklung des Meßgerätes dar. In welcher Weise dieses von berufener Seite verwirklicht wurde, kann in der Veröffentlichung von HINZPETER „Toleranzmeßgerät für feuerstargefährdende Ultrarotstrahlen" nachgelesen werden. (Die Arbeit wird in einem der nächsten Hefte der Zeitschrift „Optik" herausgegeben werden.)

Im Rahmen dieser Arbeit können nur für das allgemeine Verständnis notwendige Hinweise über die Wirkungsweise des Gerätes gemacht

[1] Das Bundesarbeitsministerium in Bonn stellte in dankenswerter Weise die finanziellen Mittel für die Entwicklung des Gerätes und zur Durchführung der Untersuchungen zur Verfügung.

werden. Das Meßgerät (vgl. Abb. 1 und 2) setzt sich aus einem Vakuum-Thermoelement als Strahlungsempfänger und einem hochempfindlichen Lichtmarken-Galvanometer zusammen. Vor das Thermoelement sind 2 Schott-Glasfilter RG 10 (2 mm) und 2 Wassercuvetten verschiedener Schichtdicke (3 und 30 mm), die durch Handhebel wechselweise vor die Strahleneintrittsöffnung geschwenkt werden können, geschaltet. Das bei dem Gerät angewandte thermoelektrische Meß-Prinzip

Abb. 1

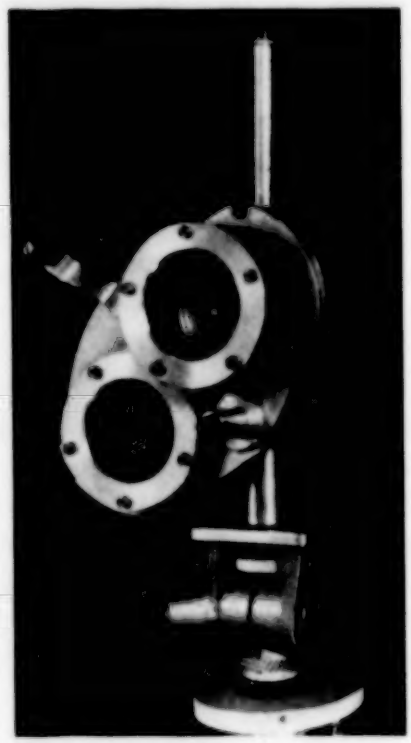


Abb. 2

Abb. 1. *Ultrarot-Meßgerät*, von vorn gesehen, montiert auf Stativ mit Galvanometer
Abb. 2. *Ultrarot-Meßgerät*, von hinten gesehen: die schwenkbar angeordneten Cuvetten von unterschiedlicher Schichtdicke

gestattet, die Strahlung mittels des Differenzverfahrens und nach Umrechnung im absoluten Leistungsmaß (Mikrowatt/mm²) zu erfassen.

Eichgrundlage für das Gerät ist die Absorption in der akkomodationslosen Linse des „Gullstrandschen Normalauges" (Dicke der Hornhaut + Kammerwasser = 3,6 mm; Dicke der Linse bei Ferneinstellung = 3,6 mm; mittlerer Wassergehalt der Linse nach Jess = 0,65); dementsprechend gibt der Meßwert präzise an: die in der Linse des Gullstrandschen Normalauges bei Ferneinstellung je mm² Pupillenöffnung absorbierte Strahlungsenergie in Mikrowatt (μW/mm²).

Die Kurve 1 läßt im Vergleich zur Kurve 2 in Abb. 3 erkennen, daß bei dem Meßprinzip die Absorption des Meßgerätes dem spektralen Verlauf der absorbierten Energien in der Linse gut angepaßt ist.

Die Apparatur ist so beschaffen, daß sie schnell von einem Arbeitsplatz an den anderen transportiert werden kann. Sie gestattet außerdem die Vornahme mehrerer Messungen in wenigen Sekunden.

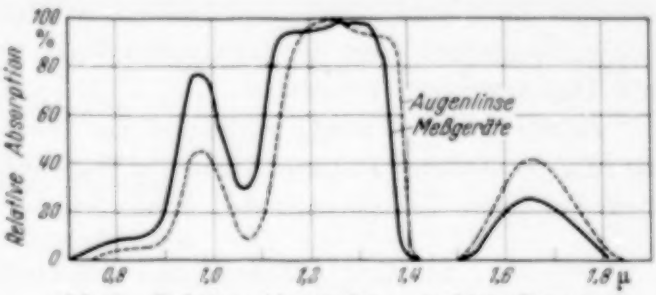


Abb. 3. Relative Absorption von Augenlinse und Meßgerät-Absorptionsmaxima = 100 %

Vorbemerkungen zu den Meßergebnissen

Da[1] wir bei unseren Messungen nicht auf Erfahrungswerte zurückgreifen konnten, mußte das Ziel unserer Untersuchungen zunächst sein, durch Vergleich an möglichst verschiedenen feuerstargefährdeten Arbeitsplätzen Meßwerte zu ermitteln und festzustellen, in welcher Größenordnung die mittels unserer Apparatur gefundenen Werte überhaupt liegen. Es sind zwar in jüngster Zeit von den Engländern Keatinge, Pearson, Simons und White an einigen Plätzen einer Glasfabrik Temperaturmessungen mittels optischem Pyrometer, einem Wärmemesser, vorgenommen worden. Da die Ergebnisse jedoch in Calorien pro Quadratzentimeter und Sekunde angegeben sind, ist ein Vergleich mit unseren Meßwerten wegen des anderen Meßprinzips nicht möglich. Dagegen mußte es für uns von Wert sein, zu beobachten, in welcher Weise sich die physikalischen Gesetzmäßigkeiten der Strahlung, die nachfolgend angeführt werden, in unseren Meßergebnissen widerspiegeln.

Folgende Strahlungsgesetze müssen Berücksichtigung finden:

1. Das Entfernungsgesetz, wonach die Strahlungsintensität mit dem Quadrat der Entfernung von der Strahlungsquelle abnimmt.

2. Das Stefan-Boltzmannsche Gesetz, das besagt: Die von einem schwarzen Körper emittierte Strahlungsenergie S ist proportional der vierten Potenz seiner absoluten Temperatur T (^{0} Kelvin = 273 und ^{0} Celsius)

$$S = \text{prop. } T^4.$$

3. Das Gesetz, wonach die von einer Strahlungsquelle emittierte Strahlungsenergie proportional der Größe ihrer strahlenden Oberfläche ist (Ofenöffnungsquerschnitt).

Daß bei Vornahme bestimmter Messungen — z. B. auf dem Einsatzkran vor dem Siemens-Martin-Ofen oder auf der Walzenstraße — die enorme Wärmeausstrahlung bzw. die Standortwahl ein schnelles

[1] Herrn cand.-phys. Maass möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung bei Vornahme der Messungen danken.

Hantieren sowie aufmerksames und sorgfältiges Beobachten erforderten, bedarf wohl keiner besonderen Betonung.

Die Meßergebnisse, die in der Tabelle 1 zusammengestellt sind, wurden in 5 Stahl- bzw. Leichtmetallwerken, an 5 Arbeitsplätzen in einer Glasfabrik und an Infrarotstrahlern für technische Zwecke und als Heizaggregate ermittelt.

In der Glasfabrik (A) betrugen die Werte ohne Schutzglas 44 bis 61 Mikrowatt/mm² Pupillenfläche (in einer Entfernung von 1,20—1,80 m und bei einer Temperatur des Schmelzgutes von 1050—1250° C). Am

Tabelle 1. *Meßergebnisse UR-Strahlungsmeßgerät*

Abkürzungen: T (° C) Temperatur des Strahlers (Ofentemperatur), E_{abs} Von der Augenlinse je mm² Pupillenöffnung absorbierte Strahlungsenergie

	Temperatur in ° C	Abstand in m	E_{abs} Mikrowatt/mm²
A. *Spiegelglasfabrik*			
1. *Spezialofen 5*, Glasschmelze	1220	2,5	24,1
2. *Spezialofen 5*		1,4	61,5
3. *Ofen 1 A*, Glasschmelze	1220	1,8	57,1
4. *Ofen 3*, Glasschmelze	1050	1,2	44,1
5. *Arbeitstrommel-Deckglas*	1250	2	58,8
6. *Arbeitstrommel-Deckglas* (jedoch mit vorgelegtem Schutzglas)			24,4
7. *Presserei-Ofen 3* (Linsengläser in plastischem Zustand)	ca. 530	0,9	20,4
8. *Presserei-Ofen 3* (jedoch mit vorgelegtem Schutzglas)			8,6
B. *Stahlwerk*			
1. *Siemens-Martin-Ofen*, Ofentür halb geöffnet	1650	2	106
2. *Siemens-Martin-Ofen*, Ofentür halb geöffnet		4	80
3. *Siemens-Martin-Ofen*, Ofentür ganz geöffnet			120
C. *Leichtmetallwerk*			
1. *Drehofen-Raffinierietrommel* (Kupfer)	1200	3,8	13,1
2. *Gasofen 21*, Aluminiumschmelze	750	1,4	55
3. *Deckenstrahler-UR-Heizung* über Werkbank (gasbeheizt)	ca. 900	2,6	0,6
4. *Deckenstrahler-UR-Heizung*		2	1,2
D. *Hüttenbetrieb*			
1. *Stahlwerk 2*, Neues Martinwerk, Ofen 1	1600	12	82,4
2. *Stahlwerk 2*, Neues Martinwerk, Ofen 1		8	184
3. *Stahlwerk 2*, Neues Martinwerk, Ofen 1, jedoch hinter Schutzglas des Einsatzkranes gemessen		8	8,7
4. *Stahlwerk 1*, Siemens-Martin-Ofen 2	1500	8	184
5. *Tiefofen Nr. 4*, Modell Peine, von Steuerbühne gemessen	1250	6	129
6. *Walzenstraße 1*, von Steuerbühne aus	1150	15	22,5
7. *Stoßofen 4*	1200	4	23,1
8. *Zementofen*	1350	0,5	256

Tabelle 1 *(Fortsetzung)*

	Temperatur in ° C	Abstand in m	E_{abs} Mikrowatt/mm²
E. *Hüttenbetrieb*			
1. *Elektroofen 2*, auslaufende Schlacke . . .	1650	3	79,5
2. *Elektroofen 1*, Ofenloch offen, Elektroden abgeschaltet	1500	2,5	59
3. *Siemens-Martin-Ofen Einsatzkran 1* von Steuerbühne bei kleinster Entfernung von Ofenloch	1600	1,8	263
4. *Siemens-Martin-Ofen Einsatzkran 1* mit vorgesetztem Blauglas			65,3
5. *Martin-Ofen 2*	1650	8	166
6. *Martin-Ofen 2* mit vorgesetztem Blauglas .			26,5
7. *Schmiedehammer*, beim Ausschmieden eines Werkstücks bei Rotglut	1000	1,5	14,8
8. *Ofenhalle Glühofen 1*	1300	1,5	174
9. *Ofenhalle Glühofen 1*, mit vorgesetztem Drahtnetzstrahlungsschutz			67,4
10. *Schmiedemanipulation*, Meßort: Steuerbühne	1150	4	19,4
11. *60000 t-Presse*, Schmiedestück: Walzrohling	ca. 950	6	25,7
12. *60 t-Kokillenguß*, Abstich eines Siemens-Martin-Ofens	ca. 1500	8	133
F. *Hüttenbetrieb*			
1. *Tiefofen 4*	1200	6—7	41,3
2. *Tiefofen 1* (hinter Drahtgitter)	1320	6—7	59,2
3. *Stoßofenbühne* (zwischen den Stoßöfen) (Mittel von 1330—1280° C)	1300	3	64,8
4. *Hochofen-Abstich*, Hochofen 1	1420—1450	5—6	42,1
5. *Dachofen-Schlackenabfluß*	1000	4	29,4
Schlackenabfluß	1240	4	46,5
6. *Thomas-Converter*	1700	6	97,5
Beim Aufkohlen am Thomas-Converter	1700	10	25,4
7. *Schlackenbecken*	1000	2—3	39,0
	1200	2—3	76,0
G. *Infrarot-Strahler*			
1. *Infrarot-Strahler 150 Watt*, noch keine Rotglut			0
2. *Infrarot-Strahler 450 Watt*	ca. 300	0,2	0,276
3. *Infrarot-Strahler 600 Watt*	600	0,2	1,74
4. *Infrarot-Strahler 1000 Watt*	700—800	0,2	7,40
5. *Infrarot-Strahler, maximale Wattzahl* (1200—1400 Watt)	ca. 1000	0,2	12,7
6. *Infrarotstrahler, wie bei 5*		1	1,31
7. *Tauchsieder*	ca. 1000	0,2	4,05
H. *Druckerei*			
1. Beim Trocknen von Postkarten mittels Dunkelstrahler (7 mal 9)	300	0,2	7,60
2. Wie 1.	150—200	0,2	0,592
Sonnenstrahlung direkt, Sommerwert (als Vergleichswert)			46

Spezialschmelzofen wurde unter Vergrößerung der Entfernung auf 2,50 m ein Absinken des Meßwertes auf 24,1 μW/mm² registriert.

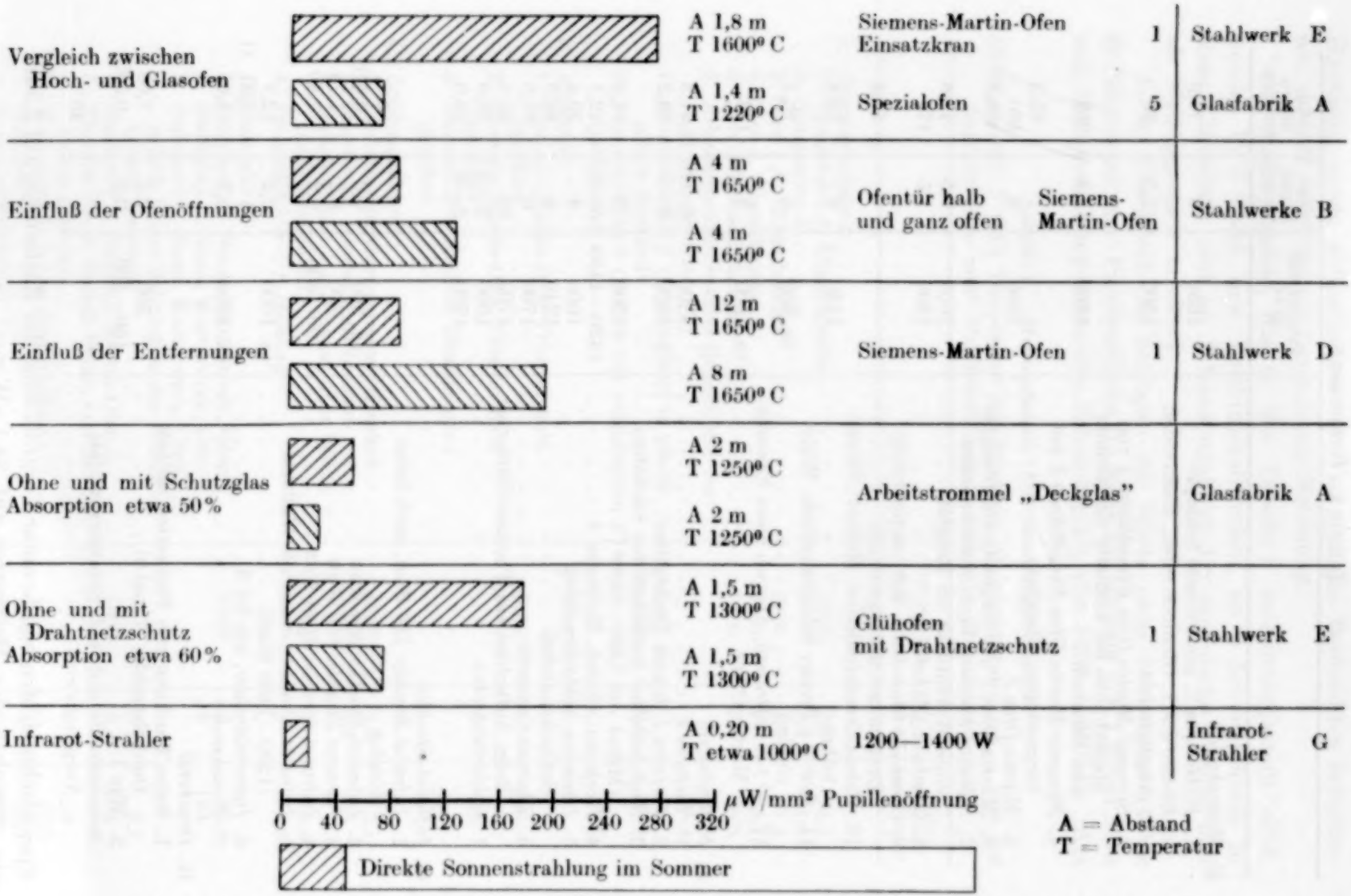


Abb. 4. Graphische Darstellung nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählter Meßergebnisse der Tabelle 1

Das mehr als doppelt so hohe Ergebnis bei der Herstellung von Deckgläsern (58,8 μW/mm²) ist einmal auf die geringere Entfernung, zum anderen auf die größere strahlende Fläche zurückzuführen.

Die von den Schmelzmassen der *Siemens-Martin-Öfen* ausgestrahlte Ultrarotenergie beträgt selbst in einer größeren Entfernung (4—8 m) mehr als das 3—4fache (133—184 μW/mm²) der in der Glasfabrik gemessenen Werte. Die höchste Mikrowattzahl (263) wurde in einer Entfernung von 1,80 m vom Ofenloch am Siemens-Martin-Ofen von der Steuerbühne des Einsatzkranes aus gemessen.

Diese hohen Werte sind gemäß dem Stefan-Boltzmannschen Gesetz auf die hohe Temperatur des Schmelzgutes von 1600° zurückzuführen. Wir gewannen den Eindruck, daß in Analogie zu diesem Gesetz, wonach sich die emittierte Strahlung zur 4. Potenz der Strahlertemperatur verhält, bei einer Temperatur über 1300° C die Ultrarotenergien sprunghaft in die Höhe gehen. Demgemäß liegen die Werte bei der Bearbeitung von Stahlblöcken an den Pressen und auf den Walzenstraßen entsprechend den tieferen Temperaturen von 950—1150° erheblich niedriger (22—25 μW/mm²).

Der *Einfluß, den die Größe der strahlenden Fläche* auf das Meßergebnis gemäß Gesetz 3 hat, geht aus den Messungen B 2 und B 3 hervor. Von 80 μW/mm² bei halb geöffnetem Ofenloch steigt der Meßwert auf 120 μW — also um 50% — an, wenn die Ofentür ganz offensteht. Daß die theoretisch zu erwartende Verdoppelung nicht eintrat, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Ofenöffnung bei der 2. Messung nicht genau doppelt so groß eingestellt wurde wie bei der ersten Messung.

In welchem Maße das Meßergebnis durch *unterschiedliche Entfernung* von der Schmelzmasse gemäß Gesetz 1 beeinflußt wird, illustrieren die Messungen A 1, A 2 und D 1, D 2. Wie oben schon ausgeführt wurde, stieg bei einer Verkürzung von 2,50 m auf 1,40 m von der Glaswannenöffnung der Wert um über die Hälfte von 24 auf 62 μW/mm² an. Am Siemens-Martin-Ofen wurde die Entfernung von 12 auf 8 m verringert, dabei erhöhte sich der Meßwert von 82 auf 184 μW/mm². In der graphischen Darstellung (Abb. 4) sind einige markante Meßergebnisse unter den oben besprochenen Gesichtspunkten zusammengestellt.

Ferner sind dort noch Beispiele über die *Wirkung von Schutzvorrichtungen* veranschaulicht. Noch eindrucksvoller als das aufgeführte Beispiel aus der Glasfabrik zeigen die an den Siemens-Martin-Öfen ermittelten Vergleichswerte (vgl. Tabelle 1 — Messungen: D 2—D 3, E 3—E 4, E_5—E_6, E_8—E_9), daß durch kobalthaltiges Blauglas bzw. eisenoxydulhaltiges grünes Glas infolge Absorption 80—90% der Ultrarotstrahlungsenergien zurückgehalten werden.

Überraschend günstig zeigt sich aber auch mit 60% Energieabnahme der Schutzeffekt von engmaschigen Drahtnetzen, die von den Arbeitern

in erster Linie gegen Einwirkung von Hitze und Stichflammen benutzt werden. Dieser verhältnismäßig günstige Effekt kann nicht wie bei den gefärbten Gläsern durch eine Absorptionswirkung erklärt werden, sondern dürfte auf einen Abblendeffekt in dem Sinne zurückzuführen sein, wie man ihn durch Gewebe, beispielsweise durch Gardinen oder Regenschirme infolge Lichtschwächung kennt.

In der unteren Spalte der graphischen Darstellung ist der höchste Wert wiedergegeben, der an Infrarotstrahlern gemessen worden ist. Er beträgt bei der höchsten Temperatur, die man bei derartigen Strahlern erwarten kann — nämlich bei 1000° C — in einer Entfernung von nur 20 cm 12,7 μW/mm². Dieser Wert liegt wesentlich niedriger als die meisten Meßergebnisse, die noch bei vorgesetztem Schutzglas in der Glashütte und an den Siemens-Martin-Öfen ermittelt wurden.

Die Diskussion und Auswertung der Ergebnisse folgt nach Beschreibung der ophthalmologischen Untersuchungen.

Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse

In Ergänzung zu den Infrarotmessungen wurden in 3 Hüttenbetrieben und in 2 Glasfabriken des Niedersächsischen Aufsichtsbezirkes bei insgesamt 125 Arbeitern Untersuchungen der Augenlinse mit einer Spaltlampe durchgeführt.

Zur Anerkennung als entschädigungspflichtige Berufskrankheit werden nach dem Kommentar zur III. Berufskrankheitenverordnung Merkmale gefordert, die von berufener Seite als typisch für den beruflich erworbenen Feuerstar angesehen werden: Ein verhältnismäßig frühes Lebensalter nach einer hinreichend langen Dauer der Beschäftigung als Feuerarbeiter (Mindestdauer 10 Jahre); ferner wird als charakteristisch für den beruflich erworbenen Feuerstar angesehen: zunächst Vacuolenbildung, vermutlich durch Koagulation des Linseneiweißes, danach Entwicklung bröckeliger Trübungen, die sich schichtweise vom hinteren Linsenpol in die Linse hinein nach vorn hin ausbreiten. Abspaltung der Zonulalamelle sowie Veränderungen in der umgebenden Haut der Augen. Das Bestehen andersartiger Linsentrübungen (Speichen) außer dem hinteren Polstar soll jedoch *nicht* gegen eine gewerbliche Schädigung sprechen. Diese letzte Ansicht deckt sich mit der von Jaensch vertretenen, wonach z. B. Kerntrübungen bzw. schüsselförmige hintere subkapsuläre Trübungen als Folge von Infrarotstrahlung angenommen werden können.

Da bei unseren Infrarot-Meßwerten die unsichtbare Lichtenergie in Mikrowatt/mm² Pupillenöffnungsfläche ausgedrückt ist, war es notwendig, mit dem Pupillenmesser nach Wessely die Pupillendurchmesser zu bestimmen. Es stellte sich dabei heraus, daß beim Hineinsehen in die glühenden Schmelzmassen eine maximale Abblendung durch die Iris eintritt und die Pupillendurchmesser aller Untersuchten durchweg zwischen 3 und 4 mm lagen. Wir glauben, auf Grund der Konstanz der Pupillenöffnung diese Werte bei Errechnung der Infrarot-Meßergebnisse gleichsetzen zu können.

Das Ergebnis der Augenuntersuchungen ist auf den folgenden 2 Tabellen zusammengestellt worden, wobei der Versuch gemacht wurde, die einzelnen Fälle altersmäßig und nach Strahlengefährdung gruppenweise zu ordnen.

Von 33 Glasbläsern (vgl. Tabelle 2) waren 12 unter 40 Jahre, 9 waren 40—50 Jahre und 12 über 50 Jahre alt. Unter der letzten Gruppe

Tabelle 2. *Spaltlampenuntersuchungen der Augenlinse bei 33 Glasmachern*

	Alter bis 30 Jahre		Alter bis 40 Jahre		Alter bis 50 Jahre		Alte über 50 Jahre	
	unter 10 Jahre	über 10 Jahre	unter 10 Jahre	über 10 Jahre	unter 10 Jahre	über 10 Jahre	unter 10 Jahre	über 10 Jahre
	strahlengefährdet							
Ohne Befund	7	—	3	2	—	7	2	4
rechter Befund . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
linker Befund . . .	—	—	—	—	—	—	—	1
beiderseitiger Befund	—	—	—	—	1	1	—	5

(Als Befund wurden Linsentrübungen am hinteren Linsenpol gewertet.)

befanden sich *10 Glasbläser*, die *länger als 10 Jahre* strahlengefährdende Tätigkeit verrichteten. Bei diesen fanden sich *einmal ein linksseitiger Befund und fünfmal beiderseitige Befunde* an der Linse. (Als Befund bezeichneten wir einwandfreie Lamellenbildungen am hinteren Linsenpol.) In der Altersgruppe von 40—50 Jahren ließen sich unter 9 Fällen zwei Befunde erheben, wobei der eine länger und der andere weniger als 10 Jahre einer Gefährdung durch Infrarotstrahlung ausgesetzt war.

Tabelle 3. *Spaltlampenuntersuchungen der Augenlinse bei 92 Metallschmelzern*

	Alter bis 30 Jahre		Alter bis 40 Jahre		Alter bis 50 Jahre		Alter über 50 Jahre	
	unter 10 Jahre	über 10 Jahre	unter 10 Jahre	über 10 Jahre	unter 10 Jahre	über 10 Jahre	unter 10 Jahre	über 10 Jahre
	strahlengefährdet							
Ohne Befund	19	—	16	1	10	13	3	11
rechter Befund . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
linker Befund . . .	—	—	—	—	3	—	2	4
beiderseitiger Befund	—	—	—	—	1	—	—	9

(Als Befund wurden Linsentrübungen am hinteren Linsenpol gewertet.)

Von den über 50 Jahre alten 29 Schmelzern (Tabelle 3) waren von den 24 *über 10 Jahre Gefährdeten in 13 Fällen Linsentrübungen* zu registrieren, von den 5 unter 10 Jahre Gefährdeten in 2 Fällen. In der Altersgruppe von 40—50 Jahren ließen sich 4 Befunde ausschließlich

bei Metallschmelzern erheben, die noch keine 10jährige Strahlungsgefährdung hinter sich hatten. Dagegen konnte bei den 12 Glasbläsern und 36 Schmelzern, die unter 40 Jahre alt waren, keine Linsentrübungen festgestellt werden. Linsenveränderungen im Sinne eines beginnenden Feuerstars nach wenigen Jahren gefährdender Tätigkeit, wie sie von Masmann und Sédan beschrieben worden sind, konnten somit nicht beobachtet werden. Auch Kerntrübungen oder Abrisse von Zonulalamellen sind mit dem Ophthalmoskop nicht festgestellt worden.

Bei einem jetzt 49 Jahre alten *Glasbläser* wurde eine linksseitige Staroperation nach 10jähriger Tätigkeit als Hohlglasmacher im Alter von 31 Jahren ausgeführt. Das rechte Auge zeigte im Sommer 1956 einen mittelstark ausgebildeten Rindenstar. Nach Angaben des Glasmachers soll der Augenarzt vor Durchführung der Operation das Vorliegen eines Glasmacherstars angenommen haben.

Von den beiden staroperierten *Schmelzern* war es bei einem Walzwerksarbeiter nach 15jähriger Tätigkeit am Stoßofen zur Entwicklung eines linksseitigen Stars gekommen. Die rechte Seite zeigt im Sommer 1956 keine Trübungen. Nach dem inzwischen eingeholten Gutachten konnte jedoch das Vorliegen einer beruflich erworbenen Linsentrübung nicht gesichert werden, da 2 von 3 Schwestern des Patienten ebenfalls Staroperationen infolge Altersstar durchmachten. Eine angeborene Starneigung mußte aus diesem Grunde und auf Grund des klinischen Befundes, der zu Beginn der Starbildung nur durch eine hintere Schalentrübung charakterisiert war, als wahrscheinlich angesehen werden.

Beim 2. Hüttenarbeiter, der 30 Jahre als Ofenmann in einem Reifenwalzwerk tätig war, erscheinen folgende anamnestische Daten[1] bemerkenswert:

August 1949: rechtes Auge: o.B., linkes Auge: tiefe randständige glaukomatöse Veränderungen, Sehnervenschwund; Therapie: Miotica. — 1952: rechtes Auge: o.B., linkes Auge: Endzustand des absoluten Glaukoms. — 1954: Status idem. — Herbst 1955/56: rechtes Auge: erste Anzeichen für Starentwicklung in der hinteren Schale. — 7. 3. 56: Staroperation.

Bei der Untersuchung am 18. 5. 1956: linkes Auge: mitteldichte Trübung in der hinteren Schale.

Dieser letzte Fall ist insofern bemerkenswert, als einmal mit den Linsentrübungen glaukomatöse Veränderungen des linken Auges einhergehen und zum anderen die Entwicklung des rechtsseitigen Stars in wenigen Monaten vor sich ging. Nach Kraupa können sowohl in linsenlosen Augen als auch in Augen mit Glasbläserstar Glaukome auftreten. Die Tatsache jedoch, daß im vorliegenden Fall das Glaukom bereits im Jahre 1949 — also längere Zeit vor der Manifestation der Linsentrübung auftrat — dürfte mit überwiegender Wahrscheinlichkeit

[1] Diese Daten wurden mir freundlicherweise von Herrn Dr. Dahlhoff, Osnabrück, zur Verfügung gestellt.

gegen einen ursächlichen Zusammenhang mit den Linsentrübungen sprechen. Darin unterscheidet sich auch dieser Fall von dem von JAENSCH veröffentlichten, der schon beim Auftreten des ersten Glaukomanfalles starke Linsentrübungen aufwies.

Die Linsentrübungen selbst dürften dagegen auch in unserem Falle im Hinblick auf die langjährige berufliche Gefährdung als Ofenmann mit der Strahleneinwirkung in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen sein. Bemerkenswert erscheint, daß ärztliche Berufskrankenanzeigen über die 3 staroperierten Fälle nicht erstattet worden waren. Dieses gibt Anlaß zu der Aufforderung, stargefährdete Arbeiter nach jahrzehntelanger Arbeit dem Ophthalmologen zwecks Spaltlampenuntersuchung der Linse zuzuführen, um die rechtzeitige Erstattung einer ärztlichen Berufskrankheitsanzeige zu gewährleisten.

Überblickt man die ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse im Zusammenhang, so scheint eine gewisse Anhäufung von beginnenden Linsentrübungen in den beiden Gruppen der über 50 Jahre alten Glasbläser und Metallschmelzer, die länger als 10 Jahre gefährdet waren, vorzuliegen; von 10 Glasbläsern wiesen 6 und von 24 Schmelzern 13 beginnende Trübungen am hinteren Linsenpol auf. Aber auch bei den weniger als 10 Jahre gefährdeten und über 40 Jahre alten Glasbläsern konnten unter 19 Fällen 6mal Lamellenbildungen am hinteren Linsenpol festgestellt werden. Es kann deshalb nur der weitere Verlauf zeigen, ob sich in dem einen oder anderen Falle noch sichere Hinweise auf eine berufliche Linsenschädigung — z.B. Abspaltung der Zonulalamelle — ergeben oder ob es sich lediglich um altersbedingte Veränderungen handelt.

Es wird besonders im Hinblick auf die staroperierten Walzwerksarbeiter notwendig sein, diese Gruppe von Arbeitern im Auge zu behalten. Unter den von uns untersuchten Arbeitern aus der Eisen- und Metallindustrie befanden sich 26 Walzwerksarbeiter. Abgesehen von den beiden staroperierten Arbeitern konnten in 4 Fällen beginnende Trübungen am hinteren Linsenppol bei über 55 Jahre alten Ofenmännern festgestellt werden. Der hohe Wert D 5 mahnt überdies zu einer vorsichtigen Einschätzung der Strahlengefährdung im Walzwerk. Es scheint, daß JAENSCH recht hat, wenn er die Walzwerksarbeiter in den Versicherungsschutz einbezogen sehen möchte.

Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die Statistik weist aus, daß in den letzten 10 Jahren in der Deutschen Bundesrepublik 24 Starfälle von der Berufsgenossenschaft der keramischen Industrie und nur 3 Fälle von Berufsgenossenschaften entschädigt wurden, bei denen die Eisen- und Metallhütten versichert sind. Dieses Verhältnis deckt sich mit den Untersuchungen von STOEVER,

der unter 610 Arbeitern aus Eisenhütten usw. nur in 5 Fällen Feuerstar nachweisen konnte, während der Prozentsatz an beruflichen Linsentrübungen in der Glasindustrie wesentlich höher lag.

Die von uns gemessenen starauslösenden Infrarotenergien lagen an den Siemens-Martin-Öfen entsprechend den physikalischen Gesetzmäßigkeiten 3—4mal so hoch als an den Schmelzöfen der Glasindustrie. Nach diesen Meßergebnissen müßte man eigentlich einen höheren Prozentsatz an Linsentrübungen in den Hüttenbetrieben erwarten.

Unsere Messungen bestätigen die Ansicht, daß die Strahlengefährdung in der Metallindustrie geringer ist als in der Glasindustrie. In der Eisen- und Stahlindustrie ist die Dauer der Strahleneinwirkung auf das Auge im allgemeinen kürzer, die Entfernung vom Schmelzgut ist größer, Schutzeinrichtungen lassen sich leichter in Anwendung bringen. Dieses geht eindrucksvoll aus den Messungen D 2 und D 3 hervor, die vom Chargierkran aus während der Beschickung moderner Siemens-Martin-Öfen mit Altmaterial vorgenommen wurden.

In einer Entfernung von 8 m vom Schmelzgut betrug die Mikrowattzahl ohne Schutzglas 184 μ W/mm², nach Vorschalten von Blauglas sank der Wert auf 8,7 μ W/mm² ab, das entspricht einer Ultrarotabsorption von etwa 95%. Der Arbeitsablauf auf dem Kran vollzieht sich in der Weise, daß der Kranführer beim Beschicken des Ofens jeweils 10—20 sec in die Ofenöffnung von der Fläche 110 × 120 cm hineinzublicken hat. Innerhalb einer Arbeitsschicht ist der Betreffende etwa 30—40 min einer Strahlengefährdung ausgesetzt.

Der Vorarbeiter hat aus einer Entfernung von etwa 30—40 m die Schalttafel zu bedienen und ist nur dann einer kurzfristigen Strahlengefährdung ausgesetzt, wenn die Schmelzmasse vor dem Abstich auf ihren Schmelzzustand geprüft wird. Hierbei werden Blaugläser bevorzugt verwandt, die keine so starken Farbverfälschungen verursachen wie die grünen Gläser.

Wenn die von uns in der Eisen- und Stahlindustrie vorgefundenen Verhältnisse auch nicht immer so optimal waren, so kann doch gesagt werden, daß gerade die Dauer der Strahleneinwirkung in diesen Industrien geringer ist als in den Glasbetrieben, obwohl auch hier eine weitgehende Mechanisierung verschiedener Arbeitsprozesse durchgeführt worden ist. Die Hohlglasmacher sind aber auch heute noch langdauernd der Einwirkung gefährlicher Infrarotstrahlung ausgesetzt.

Daher ist es auch nicht angängig, allein auf Grund der von uns ermittelten Meßwerte Schlußfolgerungen auf die Gefährdung an den einzelnen Arbeitsplätzen zu ziehen, obwohl die absoluten Meßzahlen zur Aufstellung eines MAK-Wertes für Infrarotstrahlen Anreiz geben. Wir müssen das Produkt aus Strahlungsenergie und Zeitdauer ihrer Einwirkung als Maß für die Schädlichkeit setzen.

Die Infrarotenergie der Sonne (46 μW, bei direkter Einstrahlung und wolkenlosem Himmel im Sommer gemessen), kann nicht als Richtwert angesehen werden, denn kein Mensch kann auch nur für kurze Zeit direkt in die Sonne schauen. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die in der Glasfabrik gemessenen Infrarotenergien mit 44—61 μW/mm² in etwa gleicher Größenordnung liegen, wie die Infrarotenergien der Sonne in unserem Lebensbereich. Aus diesem Grunde mahnen diese Werte zu vorsichtiger Beurteilung. Nach Verwendung von Schutzgläsern und an Arbeitsplätzen, an denen erfahrungsgemäß keine Feuerstare beobachtet worden sind, wie z. B. bei Schmiedearbeiten, betragen die Mikrowattzahlen 20—25 pro mm². Mit Vorbehalt könnte man diesen Wert zunächst als ungefährlich ansehen.

Auf jeden Fall liegen die Meßwerte, die an *Infrarotstrahlern* gemessen wurden, weit unter 20 μW/mm². Der höchste Wert, der bei etwa 1000° C und einer Entfernung von nur 20 cm im Experiment gemessen wurde, betrug 12,7 μW/mm². Bei Vergrößerung der Entfernung auf einen Meter verringerte sich die Zahl auf 1,31 μW/mm². In der Praxis wird die Entfernung des Arbeiters vom Infrarotstrahler noch größer sein, so daß hierdurch eine Stargefährdung nicht gegeben sein dürfte. Weitere Infrarotmessungen und Linsenuntersuchungen, vor allem bei Walzwerksarbeitern, müssen Aufschluß darüber geben, ob eine Erweiterung des Versicherungsschutzes auf bisher nicht versicherte Industriezweige im Rahmen der in Vorbereitung befindlichen VI. Berufskrankheitenverordnung gerechtfertigt ist.

Zusammenfassung

Einleitend werden statistische Zahlen über die Häufigkeit des Auftretens beruflicher Linsentrübungen in der Glasindustrie sowie in Metallschmelzereien und Eisenhütten gebracht.

Es werden Fragestellungen aufgezeigt, die unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Anschauungen über die Genese des Feuerstars zur Entwicklung eines transportablen Infrarotmeßgerätes durch das Institut für angewandte Physik der Technischen Hochschule Hannover geführt haben.

Nach kurzer Beschreibung der Apparatur werden die Meßergebnisse besprochen. Sie divergieren entsprechend der Verschiedenartigkeit der Arbeitsplätze und Industrien erheblich, lassen sich aber mit den physikalischen Gesetzen hinsichtlich der Entfernung zwischen Auge und strahlenaussendender Schmelzmasse, der Temperatur des Schmelzgutes und der Größe der strahlenden Oberfläche in Einklang bringen.

Die höchste Wertung wurden an Siemens-Martin-Öfen bei Temperaturen von 1600° C gemessen, die niedrigsten an modernen Infrarotstrahlern.

Der in der Industrie verwandte Augenschutz, und zwar sowohl Brillen als auch Drahtnetze, erwies sich als wirkungsvoll.

In Ergänzung zu den Infrarotmessungen wurden 125 strahlengefährdete Arbeiter aus Glasbetrieben und Hüttenwerken mit der Spaltlampe untersucht. In beiden Gruppen scheint eine erhöhte Anzahl beginnender Linsentrübungen bei den Arbeitern vorzuliegen, die länger als 10 Jahre einer Strahlengefährdung ausgesetzt und älter als 50 Jahre alt waren. Bei einem Glasbläser und einem Metallschmelzer muß als Ursache der zur Operation führenden Linsentrübungen das Vorliegen gewerblicher Katarakta angenommen werden, während bei einem anderen Metallschmelzer höchstwahrscheinlich ein konstitutioneller Star vorgelegen hat.

Literatur

Baader, E. W.: Gewerblicher grauer Star. In Gewerbekrankheiten, Klinische Grundlagen der 40 meldepflichtigen Berufskrankheiten, S. 317—319. 1954. — Bücklers, M.: Ergebnisse histologischer Untersuchungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **1926**. — Goldmann, H., H. König u. F. Mäder: Die Durchlässigkeit der Augenlinse für Ultrarot. Ophthalmologica (Basel) **120**, 198—205 (1950). — Gullstrand: In Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V/6, I, S. 634. — Hartinger, H.: Alfred Vogts Arbeiten über die Strahlungswirkungen auf das Auge und seine Teile. Z. ophthal. Opt. **1927**. — Die Wirkung der ultravioletten und ultraroten Strahlen auf das Auge und die einschlägigen Schutzgläser. Sonderdr. Dtsch. opt. Wschr. **1928**, Nr 34. — Hartridge, H., and H. V. Hill: The transmission of infrared rays by the media of the eye. Proc. roy. Soc. **79**, 58 (1917). — Jaensch, P. A.: Berufsstare. In: Augenschädigungen in Industrie und Gewerbe, S. 34—38. 1949. — Berufliche Linsentrübungen bei Metallarbeitern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 743—748 (1955). — Jess, A.: Chemie der Linse. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XII/I, S. 187. — Keatinge, G. F., J. Pearson, J. P. Simons and E. E. White: Radiation Cataract in Industry. A. M. A. Arch. industr. Hlth. **1955**, No 4. — Kraupa, E.: Untersuchungen an 1000 Glasbläsern. Klin. Mbl. Augenheilk. **78**, 100 (1927). — Glasbläserstar. München-1928. — Pluhar, R.: Betrachrungen über die Gesundheitsverhältnisse in der Glasindustrie. Sonderdr. Glastechn. Ber. **18**, H. 1, 10—15 (1941). — Schnyder, W. F.: Körpertemperatur der Ofenarbeiter usw. Klin. Mbl. Augenheilk. **131**, 611 (1934). — Untersuchungen über die Morphologie des Strahlenkatarakt und Mitteilungen über das Vorkommen von glasbläserartigen Linsentrübungen bei Eisenarbeitern. Arch. Ophthal. **1926**, 3. — Stoewer, E.: Untersuchungsergebnisse über das Auftreten von professionellen Linsentrübungen bei Feuerarbeitern außerhalb der Glasindustrie. Arbeitsschutz **3**, 5—9 (1929). — Taeger, H.: Der graue Star (Feuerstar, Glasmacherstar). In: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten, S. 407—413. 1941.

Dr. med. Walter Franke,
Niedersächsisches Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene,
Hannover, Bertastr. 4—6

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 555—566 (1958)

Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. E. GRANDJEAN)
Anatomisches Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. med. Ö. TÖNDURY)

Toxikologische Untersuchungen über Trimethylbenzol

Von
KARL BÄTTIG, ETIENNE GRANDJEAN, LUCIANO ROSSI
und JOSEF RICKENBACHER, Zürich

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. Mai 1958)

1. Einleitung

Die bekannte schädigende Wirkung des Benzols auf das hämatopoetische System hat in den letzten Jahren dazu geführt, daß dieser Stoff im industriellen Gebrauch in vermehrter Weise durch verwandte Stoffe ersetzt wurde. Dabei griff man in erster Linie zu den nächsten Homologen des Benzols, dem Xylol, Toluol, Cumol, Ethylbenzol und Cyclohexan. Diese Stoffe sind in der Folge toxikologisch ausgiebig bearbeitet worden, wobei vor allem FABRE und TRUHAUT[1-3] in einer Reihe von Untersuchungen zeigen konnten, daß diesen Stoffen ähnliche knochenmarkschädigende Wirkungen wie die des Benzols zukommen. Ein weiterer Stoff, der in der letzten Zeit als Ersatzlösungsmittel für das Benzol in die Industrie Eingang fand, ist das Trimethylbenzol. Wir hatten Gelegenheit, die Arbeiterschaft eines Betriebes, der ein solches Lösungsmittel verwendet (Marke: Fleet-X DV 99), zu untersuchen. Da über die Toxikologie des Trimethylbenzols relativ wenig bekannt ist, schien es uns von Interesse, diese näher abzuklären.

2. Methode

α) Arbeitsmedizinische Untersuchungen. In *Voruntersuchungen* ermittelten wir den TMB-Gehalt der Luft an den Arbeitsplätzen und führten Erhebungen über die Arbeitsbedingungen und Krankheitsabsenzen durch. Die Konzentration des Verdünnungsmittels an den Arbeitsplätzen bestimmten wir grob quantitativ mit Hilfe von auf Benzol und seine Homologen spezifischen Dräger-Röhrchen, deren Verfärbung wir vorgängig im Laboratorium eichten.

Die *klinischen Untersuchungen* umfaßten:

die Arbeitsanamnese,
die persönliche Anamnese,
einen klinischen Allgemeinstatus,
ein differenziertes weißes und rotes Blutbild,
die Bestimmung des Vitamin C-Defizites und
eine kurze psychiatrische Beurteilung.

β) Tierexperimentelle Untersuchungen. Wir bestimmten vorerst in akuten toxischen Versuchen an der Ratte die LD_{50} des Stoffes. Dann exponierten wir Ratten in der Gaskammer für längere Dauer zu verschiedenen Konzentrationen von

Trimethylbenzol und bestimmten gegenüber einer Kontrollgruppe, die in einer 2. Gaskammer unter gleichen Bedingungen normale Luft einatmete, die Differenz folgender Faktoren: Mortalität, Verhalten, Gewicht, Trinkwasseraufnahme, Futteraufnahme, Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit der Nieren, Phenolausscheidung im Urin, rotes und weißes Blutbild. Ferner untersuchten wir nach Beendigung der Versuche bei den autopsierten Ratten histologische Schnitte von Leber, Niere, Milz, Pankreas, Herz, Lunge und Nebenniere. Alle diese Untersuchungen führten wir mit dem Originalstoff durch, wie er in dem von uns untersuchten Betrieb als Farbverdünner unter dem Markennamen „Fleet-X DV 99" verwendet wird.

3. Ergebnisse

a) Die chemische Analyse des Farbverdünners „Fleet-X DV 99"

Die Siedepunktanalyse des verwendeten Farbverdünners „Fleet-X DV 99" ergab, daß der überwiegende Anteil des Stoffes zwischen 160 und 165° C verdampft. An Hand der weiteren Untersuchung der Löslichkeitseigenschaften, des Brechungsindexes, des spezifischen Gewichtes, der Bromzahl und der Untersuchung auf halogenisierte Verbindungen konnte geschlossen werden, daß der Stoff zu etwa $97^1/_2$% aus aromatischen Kohlenwasserstoffen besteht, wobei der Rest von $2^1/_2$% aus paraffinischen und naphthenischen Kohlenwasserstoffen gebildet wird.

Die nachfolgende spektrographische Untersuchung des Stoffes ergab folgende differenzierte Zusammensetzung:

1,2,4-Trimethylbenzol	mehr als 50%
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	mehr als 30%
1,2,3-Trimethylbenzol	eventuell anwesend
1-methyl-2-äthyl-Benzol	eventuell anwesend
1-methyl-3-äthyl-Benzol	eventuell anwesend
1-methyl-4-äthyl-Benzol	wahrscheinlich anwesend

Aus diesen Resultaten läßt sich schließen, daß der Stoff *vorwiegend aus einem Gemisch verschiedener Trimethylbenzole* besteht. Wir sprechen daher in der Folge immer kurz von Trimethylbenzol (= TMB).

b) Ergebnisse der arbeitsmedizinischen Untersuchungen

Da die arbeitsmedizinischen Untersuchungen bereits in allen Einzelheiten an anderer Stelle[4] publiziert worden sind, beschränken wir uns im folgenden auf die Wiedergabe der wesentlichen Ergebnisse.

In der Malerwerkstatt eines schweizerischen Transportunternehmens wurde seit 10 Jahren vorwiegend der von uns untersuchte Farbverdünner „Fleet-X DV 99" verwendet. Die Luftanalysen an den Arbeitsplätzen haben ergeben, daß die Konzentration an TMB im ganzen Arbeitsraum zwischen 10 und 60 ppm schwankte. Wir untersuchten 27 Maler, die in dieser Atmosphäre arbeiten. Als Kontrollgruppen zu diesen 27 exponierten Malern standen uns 10 Hilfsarbeiter des Betriebes zur Verfügung, die in Nebenräumen der Malerei den Dämpfen des TMB nicht ausgesetzt

waren. Die bei dieser klinischen Untersuchung erhobenen pathologischen Befunde haben wir in der Abb. 1 zusammengestellt. Auf dieser Abbildung haben wir in Form von schwarzen Kolonnen die Häufigkeit der einzelnen Symptome bei den 27 Malern aufgetragen und in weißen Säulen die entsprechenden Häufigkeiten bei den nichtexponierten 10 Hilfsarbeitern.

Wie die Darstellung zeigt, dominieren bei den exponierten Malern Beschwerden zentralnervöser Natur. Diese traten in Form von Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Benommenheit während der Arbeit auf,

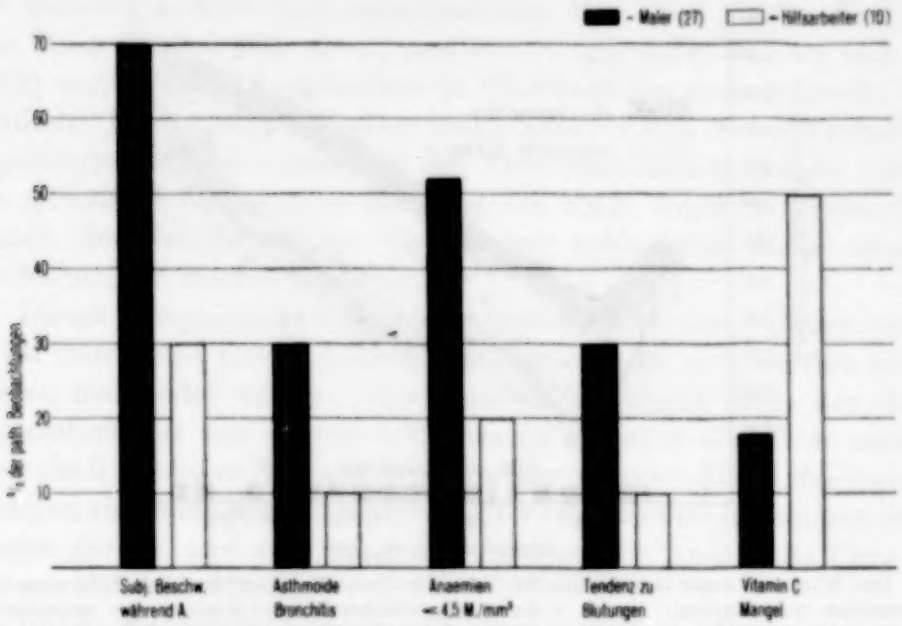


Abb. 1. Die Befunde bei der klinischen Untersuchung der Trimethylbenzol-exponierten Arbeiterschaft

überdauerten aber auch zum Teil die eigentliche Arbeitszeit. Ebenfalls sehr häufig fanden wir bei den exponierten 27 Malern chronische asthmaähnliche Bronchitiden, Anämien mit weniger als 4,5 Mill. Erythrocyten bei meist normalem Hämoglobingehalt des Blutes und schließlich pathologische Befunde des Blutgerinnungsmechanismus, wie verlängerte Gerinnungszeit und Tendenz zu Spontanblutungen bei normalen Thrombocytenzahlen. Bei den nichtexponierten Hilfsarbeitern fanden wir dagegen verhältnismäßig häufig ein Vitamin C-Defizit, das wir auf die ernährungstechnisch ungünstigere Lebensweise dieses sozial schlechter gestellten Teils der Belegschaft zurückführten. Eine abnormale Erhöhung der Krankheitsabsenzen fanden wir dagegen weder bei den exponierten 27 Malern noch bei den 10 nichtexponierten Hilfsarbeitern.

c) Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen

Die LD_{50} des Stoffes „Fleet-X DV 99" bestimmten wir, indem wir 4 Gruppen zu je 6 Ratten verschiedene Dosen dieses TMB-Gemisches

intraperitoneal injizierten. Wir erhielten hierfür eine Dose von *2,6 cm³/kg* Ratte. Für reines Trimethylbenzol wird in der Literatur eine LD_{50} von 2,0 cm³ angegeben[5].

Den Einfluß dieses Stoffes auf das Wachstum der Ratte untersuchten wir in einem chronischen Inhalationsversuch. Dabei exponierten wir 8 männliche Ratten in einer Gaskammer über 4 Monate lang täglich während 8 Std einer ungefähren Konzentration von 1700 ppm. Diese Expositionen erfolgten 5mal wöchentlich. Eine gleiche Kontrollgruppe

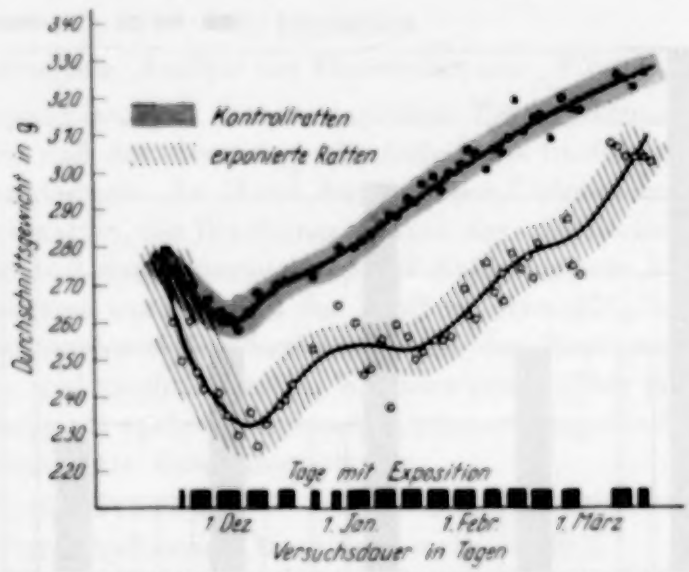


Abb. 2. Die Wirkung einer langdauernden Trimethylbenzolexposition (etwa 1700 ppm) auf das Wachstum von Ratten. Ringe = durchschnittliches Körpergewicht der exponierten Ratten. Punkte = durchschnittliches Körpergewicht der Kontrollratten. Schraffur = doppelte quadratische Abweichung der Durchschnittswerte um die eingezeichnete Mittellinie

atmete während der gleichen Zeit in einer gleichen Gaskammer normale Raumluft ein. Das Resultat dieses Versuches vermittelt die Abb. 2, auf welcher an Hand der Abszisse die Folge der Versuchstage aufgetragen ist und alle Tage markiert sind, an welchen die Tiere der Exposition ausgesetzt waren.

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, nahm das Körpergewicht der exponierten Ratten in den ersten 2 Wochen stark ab, um hernach im großen und ganzen parallel zu jenem der Kontrolltiere wieder anzusteigen, ohne das Gewicht jener aber zu erreichen. Den bei den Kontrolltieren zu Beginn der Versuche ebenfalls, wenn auch viel schwächer, aufgetretenen Gewichtsverlust müssen wir auf die Anpassung an die besonderen Bedingungen der Versuchssituation in der Gaskammer zurückführen: Futterentzug während des Tages und erhöhte Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit.

Wir ergänzten diesen Wachstumsversuch durch einen weiteren chronischen Inhalationsversuch mit der kleineren Dosierung von etwa

500 ppm. Diesen zweiten Versuch führten wir unter den genau gleichen Versuchsbedingungen während 70 Tagen durch. Der Versuch ergab ebenfalls ein Gewichtsdefizit der exponierten Ratten, das zwar noch signifikant, aber bedeutend geringer war als jenes des oben besprochenen Versuchs.

Bei der Beobachtung des Verhaltens der Ratten in der Gaskammer konnten wir feststellen, daß die Kontrolltiere meistens schliefen, während die exponierten Ratten unter dem Einfluß der Konzentration von 1700 ppm TMB jeweils ungefähr 1—2 Std nach Beginn der Exposition ein gänzlich anderes und eigentümliches Verhalten an den Tag legten: Die Tiere wurden sehr erregt und derart aggressiv, daß sie sich gegenseitig verletzten und schließlich in Einzelkäfigen untergebracht werden mußten. Nach einigen Wochen konditionierte sich dieses Verhalten der exponierten Ratten sogar mit der Versuchssituation, indem nicht erst die allmählich einsetzende Wirkung des TMB, sondern bereits das Geräusch der Schließung der Gaskammer schlagartig dieses abnormale Verhalten der Ratten auslöste.

Dieses Erregungsstadium wurde jeweils nach einer Dauer von 1 bis 2 Std durch eine narkotische Phase abgelöst, die sich bei den einzelnen Tieren mehr oder weniger schnell einstellte. Gegen Ende der täglichen Expositionszeit von jeweils 8 Std waren meistens alle Tiere narkotisch oder doch in einem Zustand hochgradiger Ataxie. Diese Erscheinungen bildeten sich nach Herausnahme aus der Gaskammer in wenigen Stunden wieder zurück, und am nächsten Morgen zeigten jeweils alle Tiere wieder ein normales Verhalten.

Im 2. Wachstumsversuch mit der geringeren Dosierung von nur 500 ppm TMB traten diese Erscheinungen der hochgradigen Erregung mit nachfolgender Narkose und Ataxie nur angedeutet zutage.

Die Mortalität in den chronischen Inhalationsversuchen: Beim Versuch mit der hohen Dosierung von 1700 ppm starben von den 8 exponierten Ratten 4 in den ersten 2 Wochen. Diese Tiere wurden durch andere Ratten ersetzt.

Beim Versuch mit der geringeren Dosierung von 500 ppm gingen während der ganzen Expositionszeit von 70 Tagen keine Tiere ein.

Die Futteraufnahme der zu 1700 ppm exponierten Ratten haben wir während der ganzen Versuchsperiode kontrolliert. Das entsprechende Protokoll ist in der Tabelle 1 wiedergegeben. Aus den aufgeführten Werten ist ersichtlich, daß die durchschnittliche Futteraufnahme der exponierten Ratten zu Beginn der Experimente gegenüber jener der Kontrolltiere stark zurückging. In den folgenden Monaten wurden dann die Normalwerte der Vergleichsgruppe wieder erreicht und gegen Ende des Versuches sogar leicht übertroffen. Der Befund steht im Einklang mit dem Verhalten des in der Abb. 2 festgehaltenen Verlaufes der Gewichtskurve.

Die periodische Kontrolle der Zahl der weißen und der roten Blutkörperchen sowie des Hämoglobins führten wir bei den zu 1700 ppm exponierten Ratten periodisch in etwa 3wöchigen Intervallen durch. In allen diesen 3 Werten fanden wir keine systematischen Differenzen zwischen den Resultaten der exponierten und der Kontrollratten.

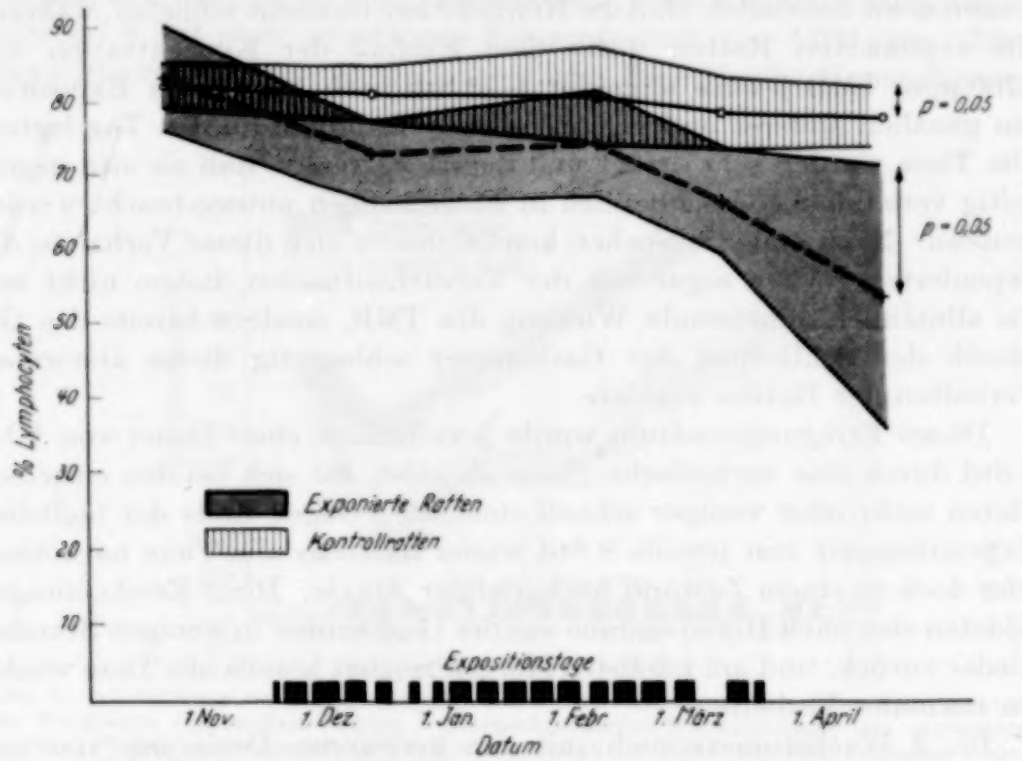


Abb. 3. Das Verhalten der relativen Neutrophilenzahl bei Trimethylbenzol-exponierten Ratten (Exposition: etwa 1700 ppm)

Das differenzierte weiße Blutbild erstellten wir ebenfalls regelmäßig bei den zu 1700 ppm TMB exponierten Ratten und der dazugehörigen

Tabelle 1. *Durchschnittliche Futteraufnahme von Ratten während des Expositionsversuches zu Trimethylbenzol*

Monat	Zahl der Expositionstage pro Monat	Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme in g/100 g Ratte/Monat		Differenz (absolut)	Differenz (in %)
		Kontrollratten	exponierte Ratten		
November . . .	5	5,52	2,42	−3,10	−56,15
Dezember . . .	14	5,46	5,07	−0,39	− 7,16
Januar	20	5,19	6,16	+0,97	+15,60
Februar	17	4,80	5,46	+0,66	+12,09
März	15	4,73	4,80	+0,07	+ 1,46
April	13		4,52		

Kontrollgruppe. Hierbei fanden wir, daß bei den exponierten Ratten schon nach einem Monat eine deutliche Tendenz zur Erhöhung des

Anteils an neutrophilen Leukocyten am gesamten weißen Blutbild vorhanden war. Wir haben diesen Befund in der Abb. 3 graphisch dargestellt, indem wir laufend die Durchschnittswerte der Neutrophilen für die exponierten Ratten und die Kontrolltiere unter Angabe des statistischen Vertrauensbereiches eintrugen.

Die Darstellung zeigt, daß die Differenz zwischen der Zahl der Neutrophilen bei den exponierten und beiden Kontrolltieren gegen Ende des Versuches signifikant gesichert ist.

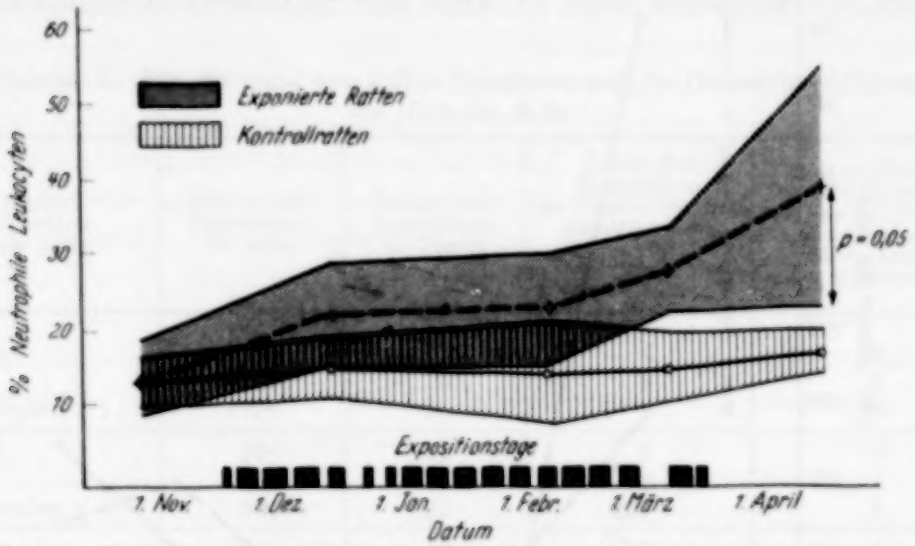


Abb. 4. Das Verhalten der relativen Lymphocytenzahl bei Trimethylbenzol-exponierten Ratten (Exposition: etwa 1700 ppm)

Die genau gleich angelegte Abb. 4 zeigt, daß dieses Ansteigen der neutrophilen Leukocyten bei den exponierten Ratten proportional mit einem entsprechenden Absinken der Lymphocyten einherging.

Tabelle 2. *Durchschnittliche Trinkwasseraufnahme von Ratten während des Expositionsversuches zu Trimethylbenzol*

Monat	Zahl der Expositionstage pro Monat	Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme in g/100 g Ratte/Monat		Differenz (absolut)	Differenz (in %)
		Kontrollratten	exponierte Ratten		
November . . .	5	9,21	10,55	+ 1,34	+ 12,70
Dezember . . .	14	9,71	17,18	+ 7,47	+ 43,47
Januar	20	9,38	22,31	+ 12,93	+ 57,91
Februar	17	7,78	15,92	+ 8,14	+ 51,13
März	15	7,12	14.16	+ 7,04	+ 49,70
April	13		15,66		

Den täglichen Verbrauch an Trinkwasser maßen wir bei den zu 1700 ppm exponierten Ratten und den dazugehörigen Kontrolltieren während der ganzen Versuchsdauer. Die Resultate dieser Erhebungen haben wir in der Tabelle 2 zusammengestellt. Aus ihnen geht hervor,

daß die exponierten Ratten während der ganzen Versuchsdauer deutlich mehr Trinkwasser aufnahmen als die Kontrolltiere. Bei der näheren Betrachtung der Werte geht zudem hervor, daß dieser Mehrverbrauch der exponierten Ratten an Trinkwasser in Monaten mit vielen Expositionstagen erheblich höher ist als in Monaten mit wenigen Expositionstagen. Wir dürfen also die erhöhte Trinkwasseraufnahme mit Sicherheit der Einatmung der Trimethylbenzoldämpfe zuschreiben.

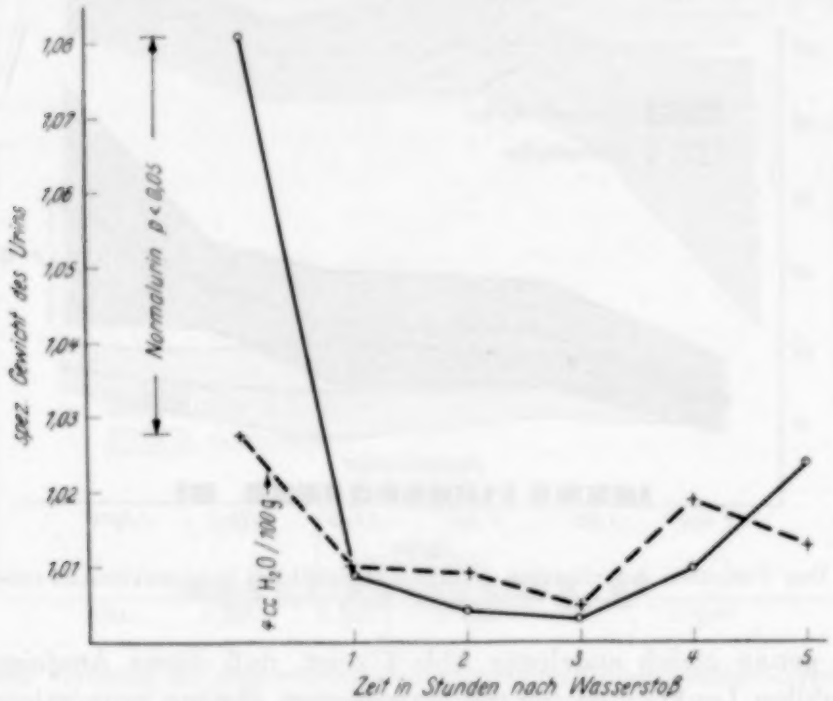


Abb. 5. Das spezifische Gewicht des Spontan- und Verdünnungsurins bei Trimethylbenzol-exponierten Ratten (Exposition: etwa 1700 ppm)

Zur Kontrolle der Diurese unterwarfen wir diese exponierten Ratten und die Kontrolltiere einem Vollhardschen Konzentrations- und Verdünnungsversuch. Wir bestimmten vorerst das spezifische Gewicht des spontanen Nacht- und Morgenurins der 8 exponierten und der 8 Kontrollratten. Dann gaben wir beiden Gruppen in einem peroralen Wasserstoß je 4 cm^3 H_2O/100 g Rattengewicht und kontrollierten die Urinausscheidung und das spezifische Gewicht stündlich während den folgenden 5 Std. Das Resultat dieses Versuches ist in der Abb. 5 festgehalten.

Wie die Darstellung zeigt, besteht im spezifischen Gewicht des Spontan-Urins ein deutlicher Unterschied, indem jener der exponierten Ratten bedeutend weniger konzentriert ist. Im nachfolgenden Verdünnungsversuch bestand hingegen kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen. Der Versuch besagt also, daß die Spontandiurese der

exponierten Ratten entsprechend der größeren Trinkwasseraufnahme deutlich erhöht ist.

Die Untersuchung der Phenolausscheidung im Urin bildete einen weiteren Gegenstand unserer Studien. Die Resultate dieser Untersuchungen seien hier nur kurz erwähnt, da sie den Gegenstand einer eigenen Publikation bilden[6]. Die Tabelle 3 vermittelt eine Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse.

Die in dieser Tabelle niedergelegten Werte zeigen deutlich, daß die länger dauernde Inhalation von TMB zu einer Erhöhung der Phenol-

Tabelle 3. *Die Wirkung von TMB-Inhalation auf die Phenolausscheidung im Urin der Ratte*

Phenol-fraktion im Urin	Stärke der Exposition in ppm	Dauer der Exposition in Tagen	Dauer der Exposition in Tagen bis zur signifikanten Erhöhung der Phenol-ausscheidung	Zeit in Tagen bis zur Normalisierung der Phenol-ausscheidung nach Ende der Exposition
Total	1700	15	4	10
Frei	1700	15	8	3
Gebunden . . .	1700	15	4	9
Total	500	21	8	6
Frei	500	21	8	1
Gebunden . . .	500	21	21	1
Total	200	10	10	1
Frei	200	10	10	1
Gebunden . . .	200	10	nicht erhöht	—

ausscheidung im Urin geführt hat. Diese Erhöhung ist deutlich dosisabhängig, stellte sie sich doch bei der hohen Dosierung von 1700 ppm sehr rasch ein, um nach Ende der Exposition nur langsam zu verschwinden, während bei der kleinen Dosierung von 200 ppm die Erhöhung der Phenolausscheidung nur sehr langsam eintrat und dafür um so schneller wieder verschwand. Die quantitative Dosisabhängigkeit dieser Erhöhung der Phenolausscheidung, die in dieser Tabelle nicht zum Ausdruck kommt, war ebenfalls sehr deutlich.

Die histologische Untersuchung von 5 Ratten, die während 4 Monaten TMB-Dämpfen (etwa 1700 ppm) ausgesetzt worden waren, ergab Veränderungen an der Lunge, den Nieren, der Leber und der Milz.

Alle TMB-Tiere zeigten eine starke Blutfüllung der Lungencapillaren und Verdickung der Alveolarwände. Die respiratorische Oberfläche war stark reduziert. Die Zahl der pigmentbeladenen Alveolarepithelzellen war gegenüber den Normaltieren deutlich erhöht. Außerdem waren sie bei den exponierten Ratten häufig verfettet. Bei der Hälfte der Tiere fanden wir vielkernige Riesenzellen in den verdickten Alveolarwänden.

An den Nieren aller exponierten Tiere fiel eine trübe Schwellung der Hauptstücke auf. Einzelne Hauptstückepithelien waren auch verfettet. Bei 2 Tieren war diese Verfettung besonders stark. In den Kanälchen fanden wir vereinzelt Eiweißcylinder. Glomerulusveränderungen lagen keine vor.

Die Leber war gekennzeichnet durch eine fein- bis grobtropfige periphere Verfettung ihrer Läppchen. Besonders stark war dieser Befund bei jenen Tieren ausgeprägt, die auch die stärksten Veränderungen an Lunge und Nieren aufwiesen. Gefäße und interlobuläres Bindegewebe zeigten ein normales Verhalten.

Die Milz der exponierten Tiere schien in den Milzknötchen mehr Sekundärknötchen, zum Teil mit Reaktionszentren, zu enthalten als diejenige der Normaltiere. Auffällig und sicher war eine starke Abnahme der Megacaryocyten. Bei demjenigen Tier, das in allen Organen die stärksten Schädigungen aufwies, waren mehrere Trabekelvenen thrombosiert.

4. Diskussion der Ergebnisse

Die bekannte Giftwirkung des Benzols hat dazu geführt, daß dieser Stoff in der Industrie immer mehr durch seine Homologen ersetzt wurde. Die Toxizität der dem Benzol nahe verwandten Stoffe Toluol und Xylol ist eingehend bearbeitet worden, wobei sich herausstellte, daß diese Lösungsmittel im Vergleich zu Benzol für den Menschen weitaus weniger toxisch sind. Beide Stoffe, wie übrigens die meisten der cyclischen Kohlenwasserstoffe, sind bekannt für ihre stark depressive Wirkung auf das Zentralnervensystem. Berichte über geringe Veränderungen im Blutbild durch diese beiden Stoffe finden sich in der Literatur nur ganz vereinzelt, wie z. B. jene von Greenburg u. Mitarb.[7] und Wilson[8]. Berichte über Gesundheitsschäden bei Exposition zu höher siedenden aromatischen Stoffen, wie z. B. Cumol, Mesitylen, Cyclohexan und Gemischen aus solchen Stoffen wie Solventnaphta sind ebenfalls sehr selten. Erwähnt seien die Mitteilungen von Carlson[9], Dreyfuss[10] und Popper[11]. Fabre und Truhaut[1-3] konnten bei der systematischen Untersuchung keine toxischen Wirkungen von Isopropylbenzol, Cyclohexan, Toluol und Xylol auf die blutbildenden Organe nachweisen. Neben Publikationen über die depressive Wirkung dieser Stoffe auf das Zentralnervensystem wurden in letzter Zeit auch Beobachtungen über Schäden an anderen Organen erhoben. So fand Buess[12] bei Arbeitern, die mit solchen organischen Lösungsmitteln arbeiteten, einen besonders hohen Prozentsatz an Asthmatikern. Wir fanden bei der toxikologischen Untersuchung dieses Stoffes bei den untersuchten Arbeitern als hervorstechende Symptome häufige hyperchrome Anämien, Störungen der Blutgerinnung, asthmaähnliche chronische Bronchitiden und depressive Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

In Tierversuchen fanden wir keine Wirkung auf das hämatopoetische System, mit Ausnahme einer relativen Lymphopenie und Neutrophilie. Auffallend war hingegen in unseren Versuchen neben der starken Gewichtseinbuße der exponierten Ratten die besonders starke Wirkung auf das Zentralnervensystem. Ferner fanden wir bei den exponierten Ratten eine auffallende Vermehrung der Diurese, für deren Ursache wir keine Anhaltspunkte besitzen. Die im weiteren bei den nach den Versuchen autopsierten Ratten gefundenen Hyperämien in der Lunge und Verdickung der Alveolenwände stehen im Einklang mit den von uns auch bei der untersuchten Arbeiterschaft häufig aufgedeckten asthmaähnlichen Bronchitiden.

In bezug auf die Phenolausscheidung im Urin fanden Fabre und Truhaut[1-3] und Teisinger und Srbová[13], daß Toluol und Xylol diese nicht erhöhen, während Isopropylbenzol zu einem geringen Teil in dieser Form im Urin ausgeschieden wird. In unseren Untersuchungen fanden wir im Gegensatz, daß Trimethylbenzol die Ausscheidung von freien, totalen und gebundenen Phenolen in Abhängigkeit vom Grad der Exposition bis hinunter zu der Dosierung von 200 ppm bei der Ratte vermehrt. Dieser Befund ist besonders deshalb von Interesse, weil heute bekannt ist, daß die toxische Wirkung, die Benzol auf das hämatopoetische System ausübt, in erster Linie seiner Umwandlung in Phenol zuzuschreiben ist.

Alle diese Befunde veranlassen uns, das Trimethylbenzol nicht ohne weiteres als harmlosen Ersatzstoff des Benzols anzusehen, wie auch z. B. Dreisbach[14] dem Stoff toxische Wirkung zuschreibt und einen MAK-Wert von 35 ppm anführt.

Zusammenfassung

Bei den 27 Malern eines Betriebes, der ein als Trimethylbenzol identifiziertes Lösungsmittel verwendet, fanden wir gehäuftes Auftreten von hyperchromen Anämien mit weniger als 4,5 Mill. Erythrocyten chronische asthmaähnliche Bronchitiden, Störungen der Blutgerinnung und depressive Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Wir konnten diesen Stoff inder Luft an den Arbeitsplätzen in Konzentrationen zwischen etwa 10—60 ppm nachweisen.

In Tierversuchen fanden wir, daß der Stoff das Wachstum von Ratten bei der chronischen Exposition zu 1700 und 500 ppm hemmt, bei 1700 ppm zu einer Neutrophilie und Lymphopenie, zu einer erhöhten Trinkwasseraufnahme und Diurese und zu starker Beeinträchtigung des ZNS führt. Nach 4monatiger Exposition zu 1700 ppm fanden wir in der Leber diffuse feintropfige Verfettungen, in der Lunge starke Hyperämien und Verdickungen der Alveolenwände. Im Urin fanden wir bei einer Exposition zu 1700 und zu 500 ppm eine Erhöhung der totalen,

freien und gebundenen Phenolausscheidung; bei der Exposition zu 200 ppm kam es zu einer Erhöhung der freien und totalen Phenole.

Literatur

[1] Fabre, R., R. Truhaut, J. Bernuchon et F. Loisillier: Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement de benzène. III. Etude de l'isopropylbenzène ou cumène. Arch. Mal. prof. **16**, 283—299 (1955). — [2] Fabre, R., R. Truhaut, S. Laham et M. Péron: Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement de benzène. II. Etude du toluène. Arch. Mal. prof. **16**, 197—215 (1955). — [3] Fabre, R., R. Truhaut et M. Péron: Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement de benzène. I. Etude du cyclohèxane. Arch. Mal. prof. **13**, 437—448 (1952). — [4] Bättig, K., E. Grandjean et V. Turrian: Gesundheitsschäden nach langdauernder Trimethylbenzol-Exposition in einer Malerwerkstatt. Z. Präv.-Med. **1**, 389—403 (1956). — [5] Cameron, J.: Zit. von W. S. Spector, Handbook of toxicology. I. Acute toxicities. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1956. — [6] Rossi, L., e E. Grandjean: L'eliminazione urinaria dei fenoli in animali esposti al trimetilbenzolo. Med. d. Lavoro **48**, 523 bis 532 (1957). — [7] Greenburg, L., M. R. Mayers, H. Heimann and S. Moskowitz: The effects of exposure to toluene in industry. J. Amer. med. Ass. **118**, 573 (1942). — [8] Wilson, R. H.: Toluene poisoning. J. Amer. med. Ass. **123**, 1106 (1953). — [9] Carlson, G. W.: Aplastic anemia following to exposure to products of the sulfite pulp industry. Ann. intern. Med. **24**, 277—282 (1946). — [10] Dreyfuss, A.: Beitrag zur Frage der durch benzolartige Stoffe erzeugten Leukämien. Z. Unfallmed. Berufskr. **38**, 305—312 (1944). — [11] Popper, L.: Leberschädigungen bei Spritzlackierern und verwandten Berufen. Zbl. Arbeitsmed. **4**, 108—113 (1954). — [12] Buess, H., u. R. Lerner: Über Asthma bronchiale und asthmoide Bronchitiden in der chemischen Industrie. Z. Präv.-Med. **1**, 59—74 (1956). — [13] Teisinger, J., et J. Srbová: L'élimination de l'acide benzoïque dans l'urine et son rapport avec la concentration maximum tolérable de toluène dans l'air. Arch. Mal. prof. **16**, 216—220 (1956). — [14] Dreisbach, R. H.: Handbook of poisons. Los Altos, California: Lange Medical Publ. 1955.

Prof. Dr. Etienne Grandjean, Zürich (Schweiz),
Institut für Hygiene u. Arbeitsphysiologie, Clausiusstr. 25

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 567—587 (1958)

Aus dem ärztlichen Dienst der Deutschen Bundesbahn
(Chefarzt der DB: Dr. K. Dunker), dem Niedersächsischen Landesinstitut
für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene, Hannover
(Leiter: Oberreg.- und Gewerbemedizinalrat Dr. Wende), und aus dem Institut
für Pathologie und gerichtl. Tierheilkunde der Tierärztlichen Hochschule in Wien
(Leiter: Prof. Dr. H. Köhler)

Zur Gewerbetoxikologie von Anstrichstoffen auf Zinkchromatbasis

Von

F. Bister, G. Klavis-Hannover, **H. Köhler**-Wien
und **H. Wittgens**-Frankfurt a. M.

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Mai 1958)

Als Schutzanstrich von Eisenkonstruktionen (z. B. im Brücken-, im Leitungs- und im Fahrzeugbau) gegen Korrosion dient von alters her die rote Bleimennige, die der Arbeitsmediziner schon immer durch eine weniger giftige Verbindung ersetzt zu sehen wünschte. Bleivergiftungen bei Malern (Anstreichern) sind zwar extrem selten, zumal die Anwendung bleihaltiger Anstrichstoffe im Spritzverfahren mit besonderen Sicherungen belegt und bei der Deutschen Bundesbahn z. B. völlig verboten ist. Dagegen ist aber bei vielen Schweiß-, Brenn- und Schneidarbeiten, besonders beim Abwracken und Zerlegen, eine sehr erhebliche Bleigefährdung zu berücksichtigen. Von seiten der Anwendungstechnik suchte man seit langem nach bleifreien Grundanstrichen, vor allem um von dem ungemein lohnaufwendigen Auftragen von Hand mittels Pinsel abzukommen.

Seit einigen Jahren werden in Deutschland in zunehmendem Maße Verbindungen des sechswertigen Chrom (Zinkchromatfarben, Haft- und Metallgrund, wash primer) als technisch vollwertiger, wohl sogar überlegener, Rostschutz-Grundanstrich verwendet. Der Arbeitshygieniker begrüßt zwar den bleifreien Anstrich, jedoch erwies es sich in Anbetracht der bisher bekannten Chromatschäden als unumgänglich, die chromathaltigen Rostschutzfarben gewerbetoxikologisch zu überprüfen.

Die arbeitsmedizinische Chromat-Literatur ist ziemlich umfangreich. Zwischen den Monographien K. B. Lehmanns und Spannagels liegen Erfahrungen von mehr als 30 Jahren, die zum großen Teil bei Spannagel berücksichtigt sind (dort auch ausführliches Literaturverzeichnis). Neben den bekannten Verätzungen und Ulcerationen der Haut können auch innere Organe geschädigt werden. Häufig wird der Magen-Darmtrakt betroffen (Jullien, Tara, Pascale). Auch schwere Nierenschäden mit Bevorzugung des tubulären Teiles sind bekannt (Kabierske, Thorel, Gallizia). Nach Pander (zit. nach Quitte) muß man bei chronischer Chromateinwirkung auch an eine Schädigung der Blutbildungsstätten denken; es sollen

neben einer geringen Methämoglobinbildung Erythrocytenzerstörung und -vacuolisierung, Normoblasien und Jolly-Körperchen, Hyperleukocytose und Linksverschiebung beobachtet worden sein. — Praktisch bedeutsam ist vor allem die Chromatstaubaufnahme durch die Atemwege. Aus Untersuchungen in der Chromatherstellung (Worth und Schiller) geht hervor, daß nach Expositionszeiten von 20 Jahren und mehr Entzündungen der Nasenschleimhaut mit häufigen Septumperforationen, auch Störung des Geruchssinnes, Rachen-Kehlkopfreizungen vermehrt vorkommen. Stärkere Bronchitiden wurden verhältnismäßig selten gefunden und sind im Einzelfall schwer gegen solche anderer Genese abzutrennen. Bei langjähriger Staubeinwirkung muß schließlich auch an die Möglichkeit der Entstehung von Chromatcarcinomen gedacht werden (Asang; Alwens u. Jonas; Gross u. Alwens; Gross u. Koelsch), an deren Existenz wohl nicht mehr zu zweifeln ist. Sie wurden in jüngster Zeit aus England (Bidstrup u. Case) und aus Italien (Sassi) bestätigt.

Man muß für den vorliegenden Zusammenhang aber berücksichtigen, daß das Gros der gewerbetoxikologischen Erfahrungen bei der Chromat*herstellung* und nicht bei seiner *Anwendung* (ausgenommen die Hautulcera der Verchromer und der Gerber) gewonnen wurde. Daß über die gesundheitliche Seite des Spritzens von Zinkchromatfarben (Haft- und Metallgrund) noch keine entsprechenden Erfahrungen vorliegen, ist mit der erst kurzen Anwendungsdauer zu erklären.

Um entscheiden zu können, ob von arbeitshygienischer Seite der Verwendung dieser Anstrichstoffe mittels Spritzpistole zugestimmt werden kann, wurde zunächst im Tierversuch geprüft, ob und gegebenenfalls welche örtlichen Veränderungen am Magen-, Darm- und am Respirationstrakt nach Einwirkung von Zinkchromatfarben zu erwarten sind und ob sich die Resorptionsverhältnisse, soweit an der Chromausscheidung erkennbar, beim reinen Chromatstaub und beim Anstrichmittel auf Grund der hier zugesetzten Stoffe unterscheiden. Insbesondere schien auch ein Vergleich der histologischen Befunde nach Einwirkung von Chromatstaub und nach Einwirkung der Gesamtfarbe erforderlich, um das Ausmaß und den Charakter etwaiger Schädigungen besser überblicken zu können. Schließlich mußte auch zumindest der Versuch unternommen werden, durch klinische Untersuchungen an Spritzlackierern zu klären, wie es bei diesen Arbeiten, wenn sie unter zuverlässigstem Atemschutz durchgeführt werden, mit der Chromataufnahme steht und ob Frühschäden feststellbar sind.

A. Lokale Wirkungen von instillierten Chromverbindungen an Schleimhäuten der Atemwege und am Lungengewebe von Kaninchen, sowie deren Chromausscheidung (tierexperimenteller Teil)

Methodik

Bei insgesamt 32 Kaninchen wurde unter Pernocton-Narkose (0,5 mg/kg Körpergewicht) eine Tracheotomie vorgenommen und eine Sonde bis zur Bifurkation vorgeschoben. Bei gutem Sondensitz und ruhiger Atmung erhielten die Tiere gruppenweise folgende Bestandteile des zu untersuchenden Anstrichmittels instilliert:

1. Pigmentanteil (trocken) bestehend aus: Zinkchromat, Zinkoxyd, Ruß und Talkum (250, 200 oder 125 mg),

2. streichfertiger Lack, der neben dem Pigmentanteil Bindemittel und Lösemittel enthält (1,0 oder 0,5 ml),

3. Bindemittel (Phthalat-Harz auf Basis von Sojaöl) 0,3 ml;

4. Lösemittel (Benzinkohlenwasserstoffe mit einem geringen Anteil von aromatischen und Terpenkohlenwasserstoffen) 0,25 cm^3,

5. Pigmentanteil und Bindemittel nacheinander verabreicht (200 mg und 0,2 ml).

Einige Tiere erhielten an Stelle der intratrachealen Instillierung die unter 1. bis 4. angegebenen Stoffe oral vermittels Schlundsonde. Nach Sammlung von Harn über 1—2 Tage (s. Schema) in Diurese-Käfigen bestimmten wir die Chromausscheidung. Dann wurden die Tiere entblutet und Trachea, Lunge sowie Magen, Darm und Nieren histologisch untersucht.

Die Bestimmung des Chromgehaltes erfolgte im Harn und in einigen Kotproben absorptionsphotometrisch durch die Diphenylcarbazidmethode (Gottlieb, Engelbrecht) nach nasser Veraschung der Ausscheidungen mit HNO_3/H_2SO_4. Es wurde meistens die gesamte Urinmenge auf einem Sandbad fast bis zur Trockne eingeengt und dann verascht. Die neutralisierte Aufschlußlösung wurde 0,2 N-schwefelsauer gemacht, mit $AgNO_3$ versetzt und zur Überführung von reduzierten Chrom in den 6wertigen Ladungszustand mit Ammoniumpersulfat erhitzt. Bei Gegenwart von Mangan färbte sich die Lösung schon hier violett, was den Zusatz von Natriumazid nötig machte, da sonst die Entwicklung der Chromfärbung gestört wurde. Die Lösung wurde auf 100 ml aufgefüllt, dann vor und nach Zusatz von Diphenylcarbazid-Reagens im Elco II gemessen. Der Unterschied der Extinktionen erlaubte, aus der analog aufgestellten Eichkurve die Chrommengen zu ermitteln. Aus der Eichkurve ist zu entnehmen, daß bei Verwendung einer 5 cm-Cüvette Chrommengen zwischen 1—20 γ Cr sicher zu bestimmen sind. Für höhere Chromkonzentrationen sind kleinere Schichtdicken zu verwenden: unterhalb 1 γ kann die Gegenwart von Chromspuren nur bis zu 0,7 γ nachgewiesen werden.

Pathologisch-anatomische Ergebnisse

Nach Einbringung von Chromatstaub in die Trachea und Lungen läßt sich in der Trachea bereits makroskopisch eine fibrinöse Tracheitis, teilweise mit petechialen Blutungen, erkennen. Auch sind herdförmige Nekrosen der Schleimhaut sichtbar. In der Lunge sind Zeichen einer katarrhalisch-eitrigen, meist herdförmigen Bronchopneumonie, namentlich in den distalen Lungenabschnitten, vorhanden.

Histologische Befunde

1. Pigmentanteil. Bei der histologischen Untersuchung läßt sich die fibrinöse Tracheitis bestätigen. Sie ist in der Hauptsache an die Anwesenheit chromathaltiger Kristalle gebunden, wie Abb. 1 zeigt. Im Bereich der Staubablagerungen kommt es zur vollständigen Nekrose des Epithels. Die Submucosa ist stark entzündlich infiltriert mit pseudocosinophilen Granulocyten und Lymphocyten. Darüber hinaus geraten auch Makrophagen in Proliferation. Im Tracheallumen findet sich ein zelliger Detritus, der aus Leukocyten, Lymphocyten und desquamierten Epithelzellen besteht, die vermengt sind mit Fibrin und den Chromatkristallen.

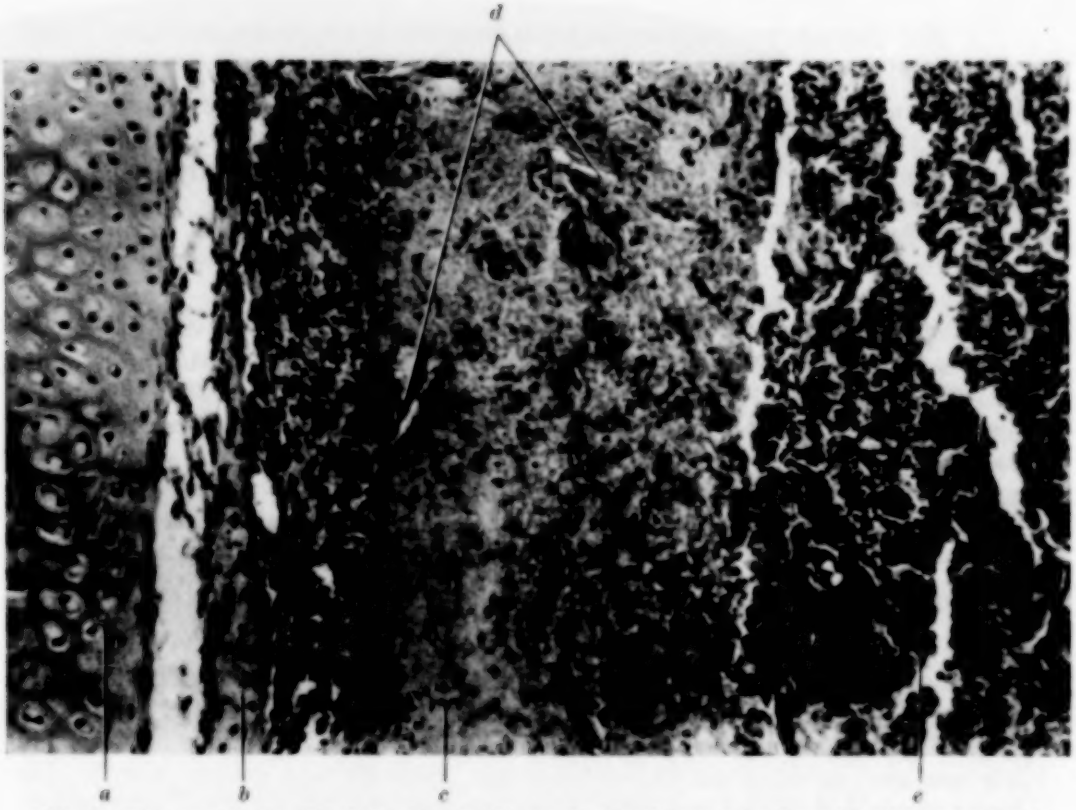


Abb. 1. Chromatstaub. Fibrinöse Tracheitis nach Zinkchromatstaubapplikation. Trachealknorpel (*a*). Entzündlich infiltrierte Submucosa (*b*). Fibrin (*c*). Chromatkristalle (*d*). Zelliger Detritus im Trachealumen (*e*). Mittleres Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

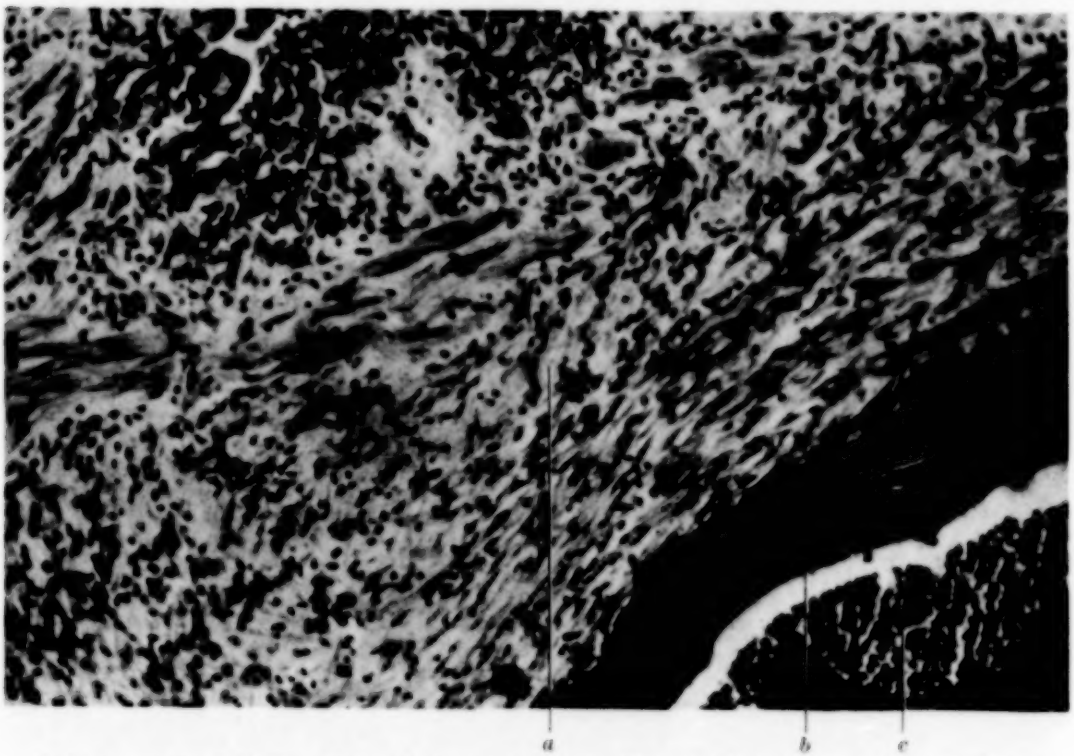


Abb. 2. Chromatstaub. Sklerosierte und entzündlich infiltrierte Bronchialwand (*a*). Nekrose des Bronchialepithels (*b*). Zelliger Detritus im Bronchiallumen (*c*). Mittleres Trockensystem. Mikrofoto

In den großen Bronchien ist häufig der kristalline Chromatstaub in der Nähe der Bronchialwand gut sichtbar. Auch hier entsteht oft eine Nekrose des Bronchialepithels, mitunter allerdings entwickelt sich aus dem Drüsenepithel ein metaplastisches ein- bis mehrschichtiges Plattenepithel. Im großen und ganzen unterbleibt jedoch eine nennenswerte Proliferation des Epithels in der Submucosa. Je nach der Dauer der Staubeinwirkung ist die Submucosa stärker mit Leukocyten und Lym-

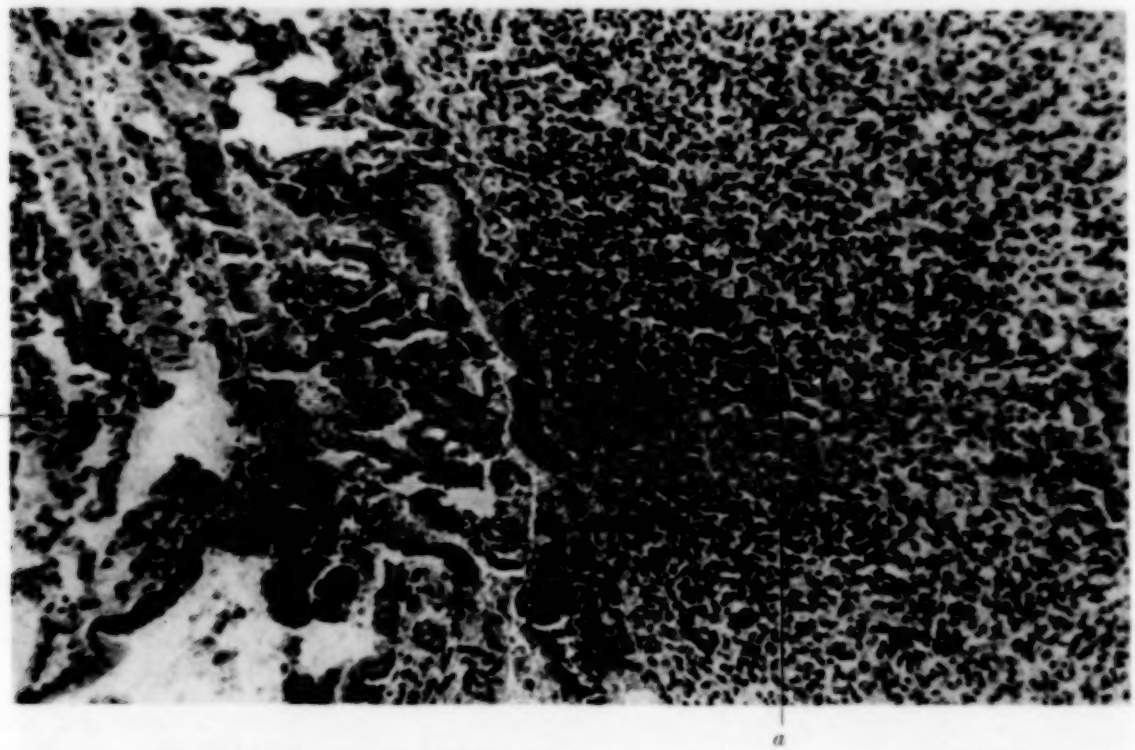


Abb. 3. Chromatstaub. Katarrhalisch-eitrige Bronchitis mit reichlich Exsudat und Zelldetritus (*a*) im Bronchiallumen. Intaktes Lungenparenchym (*b*). Mittleres Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

phocyten oder mit Makrophagen und jugendlichen Bindegewebszellen infiltriert. Bei einer mehr als 10tägigen Einwirkung entwickelt sich eine ausgesprochene Sklerosierung der Bronchialwand (s. Abb. 2).

Das Lumen der großen und auch kleineren Bronchien enthält fast stets einen aus Leukocyten und zahlreichen Epithelzellen zusammengesetzten Detritus (Abb. 3). Der Großteil des Chromatstaubes scheint in den zuführenden Luftwegen bereits haftengeblieben zu sein. Nur kleinere Mengen dringen offenbar auch in die Tiefe der Lungen ein, wo sie herdförmige, in der Hauptsache produktive Pneumonien entstehen lassen. Diese können von miliarer Größe sein (Abb. 4) und in einer ausgesprochenen Aktivierung der Alveolarphagocyten bestehen. Letztere haben deutlich sichtbare Staubpartikel phagocytiert (Abb. 5). Einzeln liegende miliare Herde sind von pseudoeosinophilen Granulocyten, in

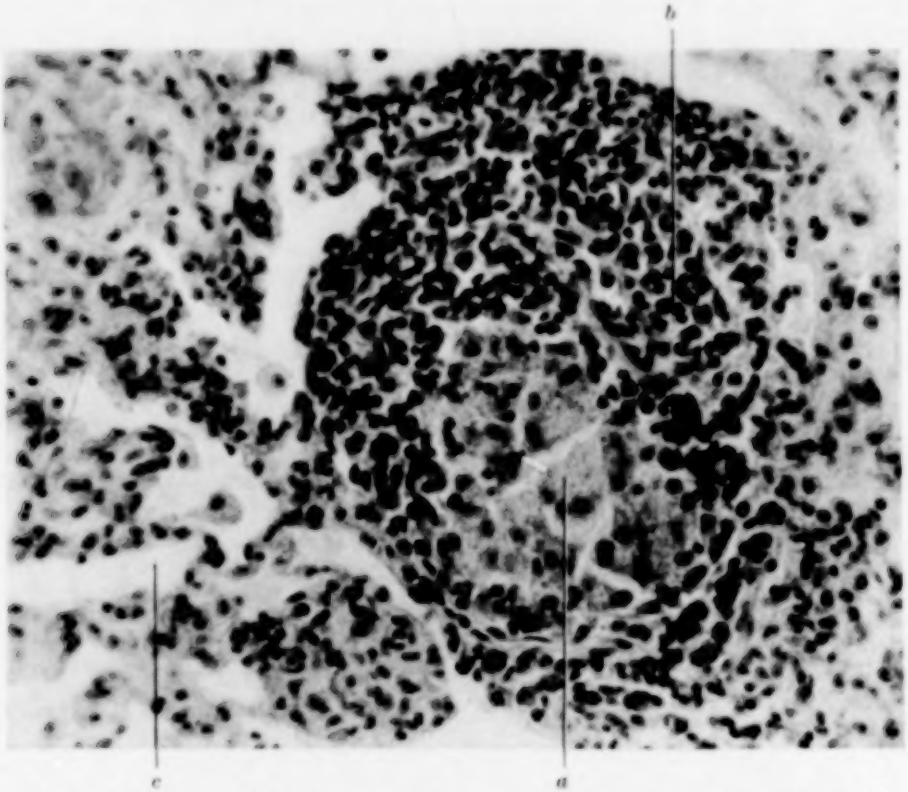


Abb. 4. Chromatstaub. Miliare, vorwiegend produktive Pneumonie mit Proliferation von Alveolarphagocyten (*a*). In der Peripherie leuko-, lymphocytäre Infiltration (*b*). Intaktes Lungenparenchym (*c*). Mittleres Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

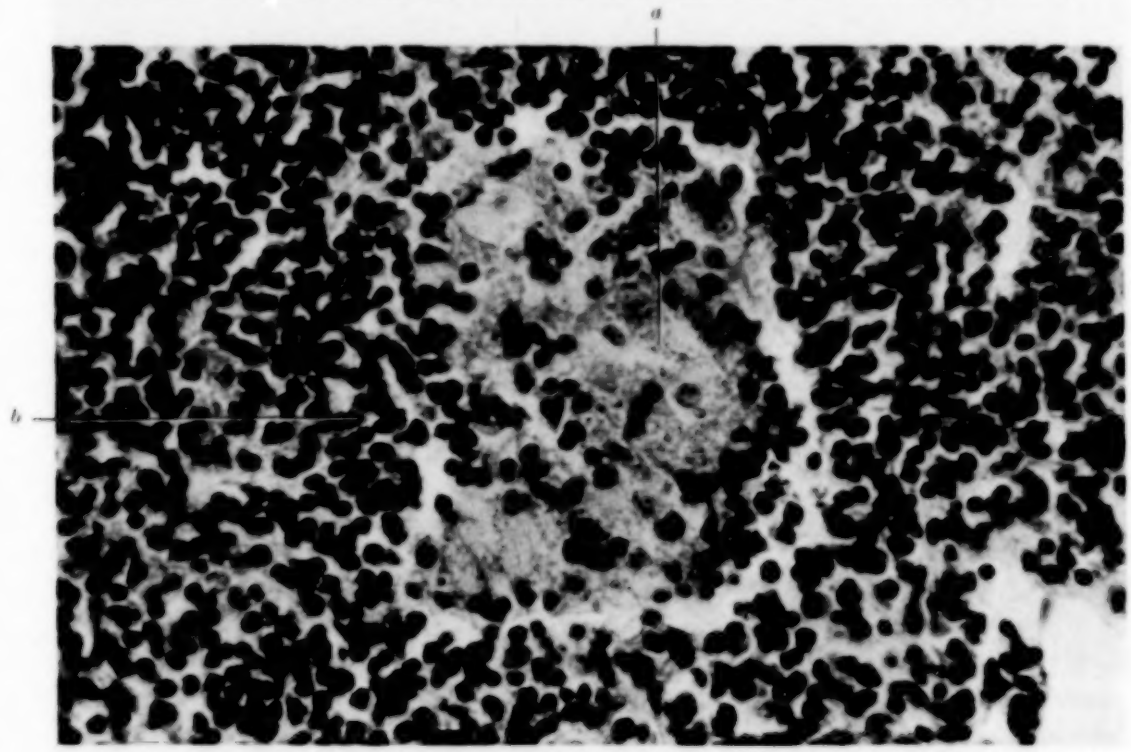


Abb. 5. Chromatstaub. Phagocytose von Chromatstaub durch Alveolarphagocyten (*a*). Um die Alveolarphagocyten in der Hauptsache Lymphocyten (*b*). Starkes Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

manchen Fällen aber auch fast ausschließlich von Lymphocyten umgeben (Abb. 4 und 5). In anderen Fällen erlangen die pneumonischen Herde größere Ausdehnungen. Mitunter sind auch ausgedehnte Blutungen, besonders kurze Zeit nach Staubapplikation, feststellbar. Soweit größere Mengen von Staub auch in das Alveolarlumen gelangen, entwikkelt sich eine ausgesprochene chronische, zur Sklerosierung neigende

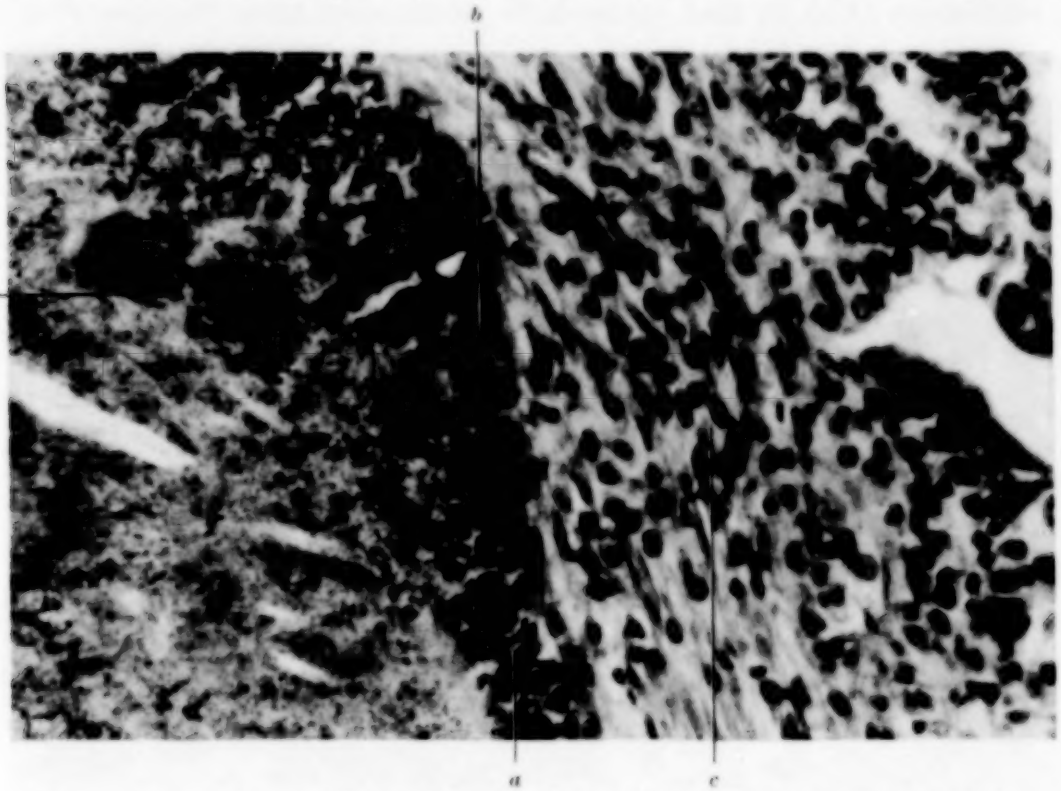


Abb. 6. Lack. Nekrose des Bronchialepithels (*a*). Metaplasie des Bronchialepithels zu einschichtigem Plattenepithel (*b*). Sklerose und entzündliche Infiltration der Bronchialwand (*c*). Detritus untermischt mit Lack (*d*). Starkes Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

Pneumonie mit Proliferation und Metaplasie des Alveolarepithels zu Plattenepithel.

Nach den histologischen Schnitten läßt sich sagen, daß die Reaktion des Lungenparenchyms nach Chromatstaubeinwirkung vorwiegend eine Fremdkörperreaktion ist, die auf die Beseitigung der eingedrungenen Noxe ausgerichtet ist. Im Verdauungskanal konnte vereinzelt nach oraler Applikation von Chromatstaub eine geringgradige katarrhalische Gastroenteritis auch histologisch festgestellt werden. Soweit die Nieren untersucht werden konnten, waren keine Veränderungen im Sinne einer Chromatniere nachweisbar.

2. Chromatfarbe. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Einbringung von streichfertiger Chromatfarbe imponieren gegenüber den Veränderungen durch Chromatstaub durch weit größere Inten-

sität. Sie geben sich durch eine meist hochgradige, eitrige Bronchitis zu erkennen. Soweit das Bronchialwandepithel nicht schon vollständig nekrotisch geworden ist, entwickelt sich eine Metaplasie des Drüsenepithels zu ein- bis mehrschichtigem Plattenepithel. Häufig neigt dieses metaplastische Epithel zur Proliferation in der Tiefe der Submucosa, so daß zapfen- und strangartige Vorsprünge vorhanden sind. Im Bronchiallumen (Abb. 6) sind massenhaft pseudoeosinophile Granulocyten,

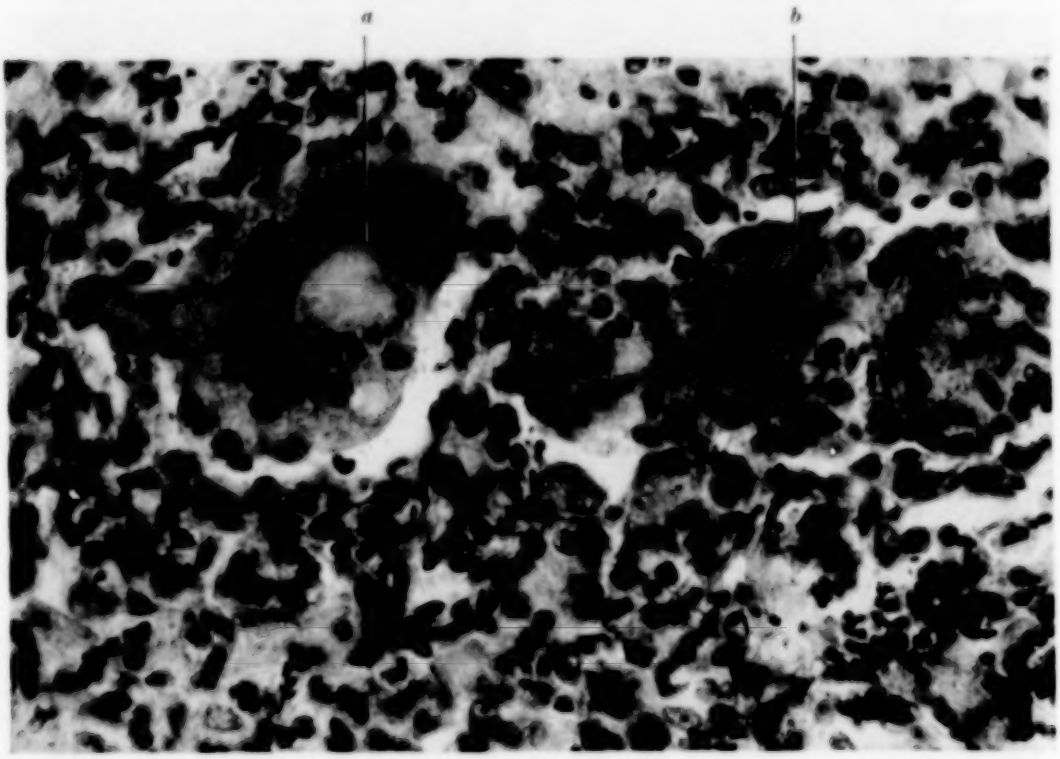


Abb. 7. Lack. Proliferation von Fremdkörperriesenzellen *a* und *b* Lunge. Starkes Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

desquamierte Epithelzellen und in inselartiger Anordnung Reste des bräunlich schimmernden Lackes vorhanden. Die Submucosa der Bronchien zeigt eine meistens sehr ausgedehnte Proliferation eines jugendlichen Granulationsgewebes mit Bildung reichlich kollagener Fasern, so daß man von einer Sklerosierung der Bronchialwand sprechen kann. Darüber hinaus wird auch das Lungenparenchym durch den Chromatlack häufig in Mitleidenschaft gezogen, indem mitunter ausgedehnte herdförmige Nekrosen des Lungenparenchyms zu erkennen sind. Am Rand der Nekrose ist gewöhnlich eine stärkere Infiltration der Alveolarräume mit pseudoeosinophilen Granulocyten sowie Wucherung der Alveolarphagocyten zu verzeichnen. Die Alveolarphagocyten haben geblähte Kerne und ein mit Lackpartikeln beladenes Cytoplasma. Häufig entwickeln sich mehrkernige Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen (s. Abb. 7). Daneben sind aber auch am Rand dieses Nekrose-

gebietes Wucherungen des Alveolarepithels sichtbar, wobei auch hier Metaplasien des Epithels zu meistens ein-, manchmal auch mehrschichtigem Plattenepithel vorkommen. Nach oraler Applikation des Lackes konnte lediglich eine geringgradige katarrhalische Duodenitis festgestellt werden; die Magenschleimhaut wies keine Veränderungen auf, desgleichen fehlten solche der Niere.

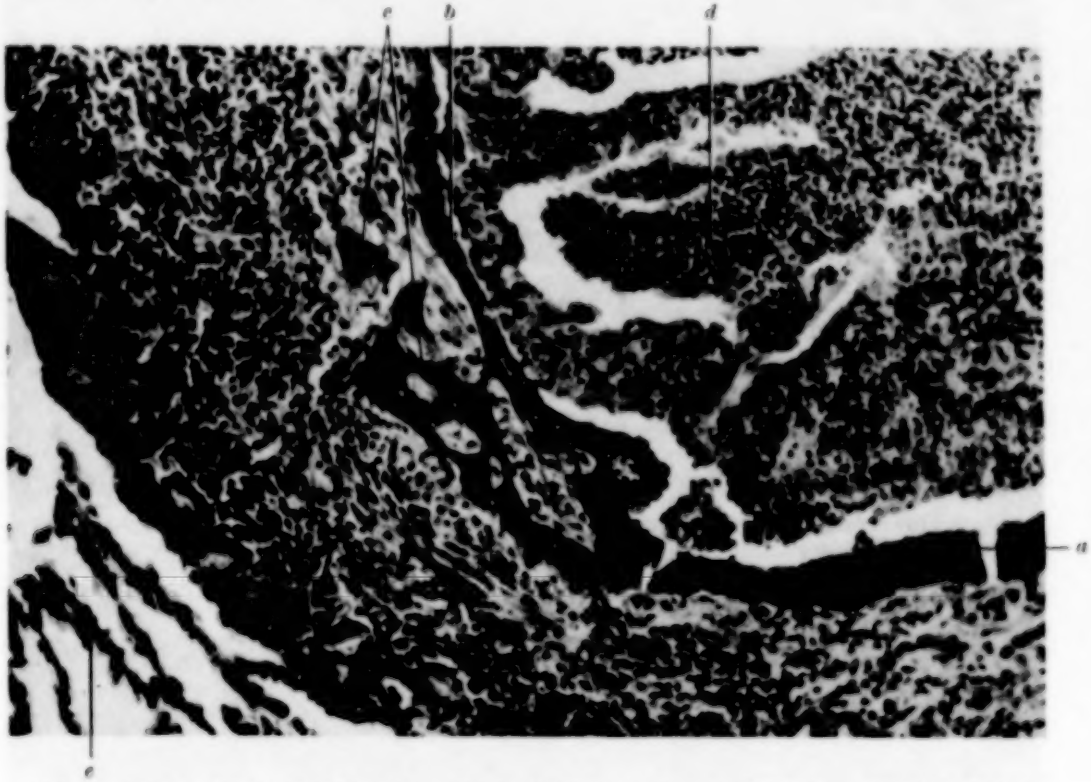


Abb. 8. Bindemittel. Intaktes Bronchialepithel (*a*). Zu einschichtigem Plattenepithel metaplasiertes Bronchialepithel (*b*), das strang- und zapfenartig in die Tiefe der Submucosa gewuchert ist (*c*). Zelldetritus im Bronchiallumen (*d*). Intaktes Lungenparenchym (*e*). Mittleres Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

3. Bindemittel. Auch das Bindemittel wurde nach trachealer Applikation auf seine Wirkung am Lungenparenchym untersucht. Die Beschreibung der Befunde kann kurz gefaßt werden, da sie vollkommen denen nach Applikation der streichfertigen Chromatfarbe entsprechen (Abb. 8—10). Die durch Applikation des Chromatpulvers histologisch erkennbaren Wirkungen des 6wertigen Chroms (vgl. S. 569—573) werden also bei Anwendung der Gesamtfarbe durch die Wirkungen des Bindemittels völlig verdeckt. An der Niere konnten auch hier durch histologische Untersuchungen keine Veränderungen festgestellt werden.

4. Lösemittel. Um den Einfluß des Lösemittels auf den Ablauf des pathologisch-anatomischen Prozesses am Respirationstrakt kennenzulernen, wurde auch dieses intratracheal appliziert. Sowohl bei der makroskopischen als auch bei der histologischen Untersuchung konnten

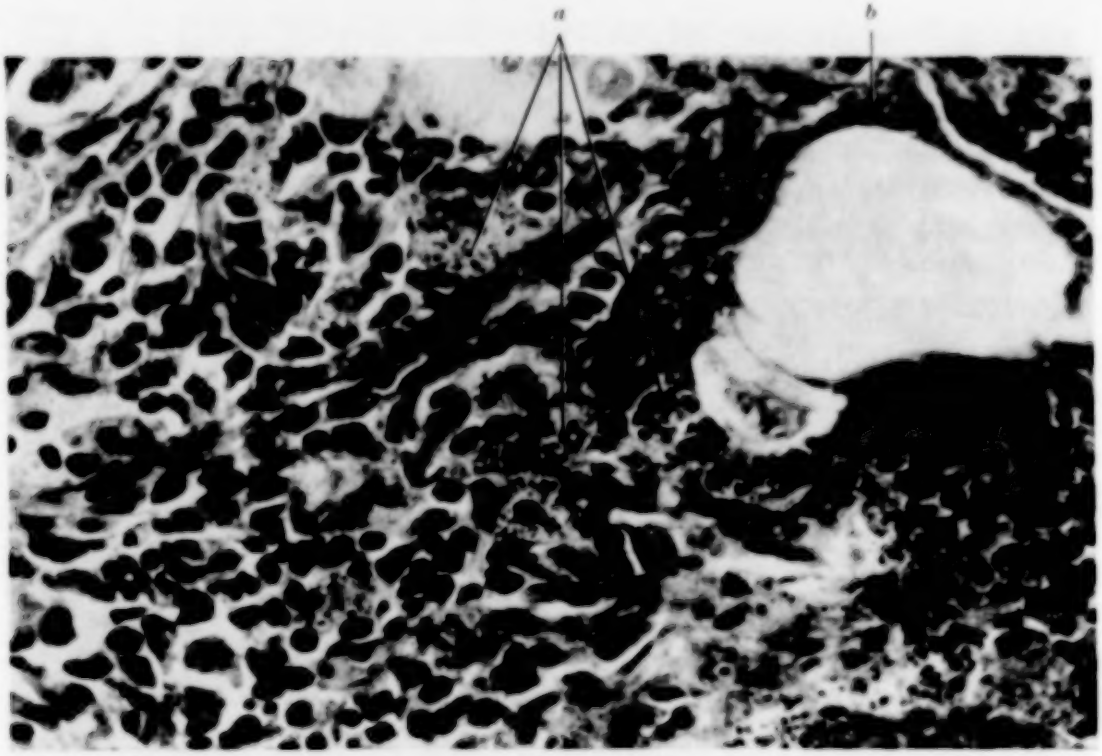


Abb. 9. Bindemittel. Phagocytose von Bindemittel durch Alveolarphagocyten (*a*). Metaplasie von Alveolarepithel zu einschichtigem Plattenepithel (*b*). Starkes Trockensystem. Mikrofoto

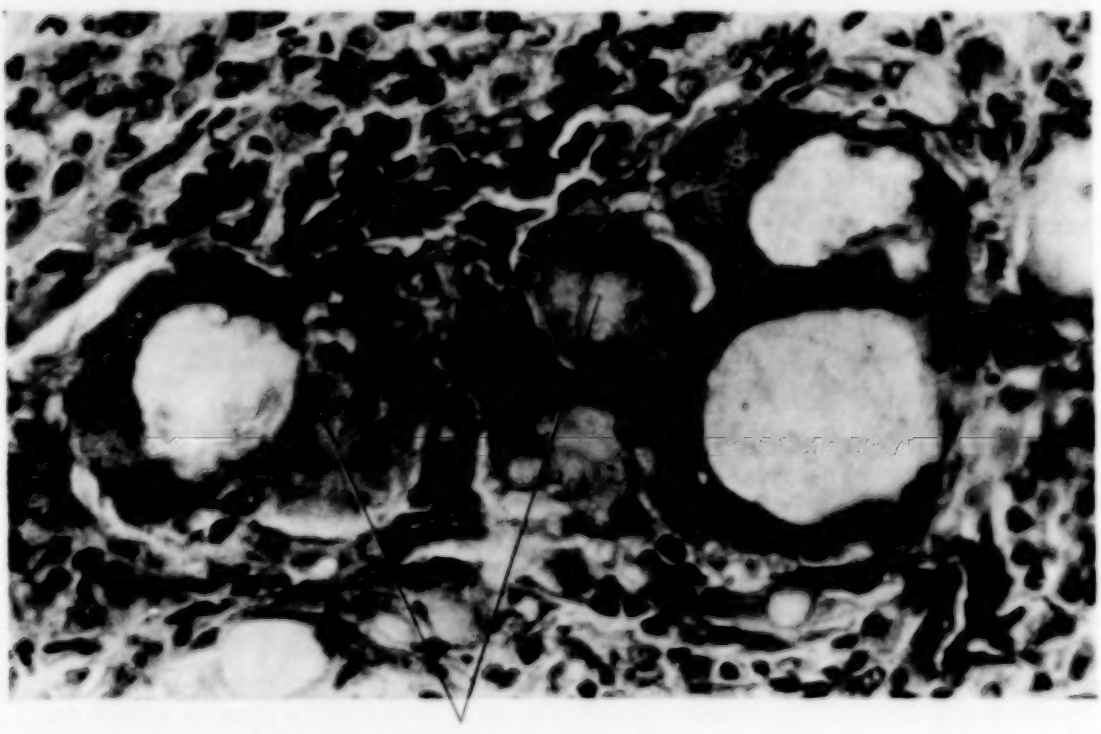


Abb. 10. Bindemittel. Proliferation von Fremdkörperriesenzellen nach Einwirkung von Bindemittel (*a*). Starkes Trockensystem. HE-Färbung. Mikrofoto

keine pathologisch-anatomischen Veränderungen festgestellt werden, die sich in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Verabreichung des Lösemittels bringen lassen.

Untersuchung der Chromausscheidung

Die Ergebnisse der Ausscheidungsversuche sind in den *beiden Schemata* (S. 578/79) zusammengefaßt.

Hierin ist die Art der Chromatapplikation durch folgende Abkürzungen wiedergegeben:

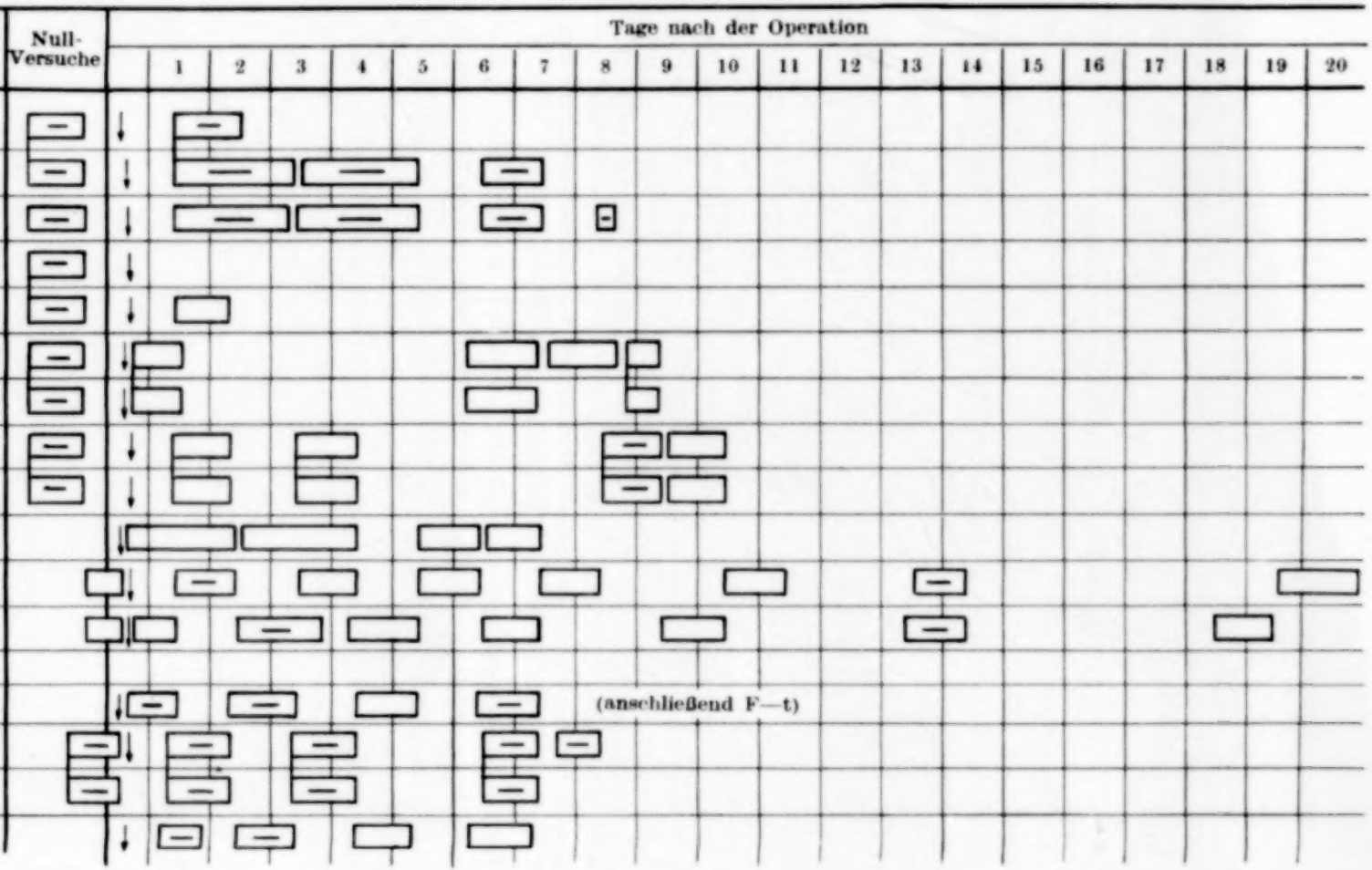
Pi—t bedeutet Pigmentpulver intratracheal gegeben,
Pi—o bedeutet Pigmentpulver durch Schlundsonde,
F —t bedeutet vollständige Farbe intratracheal,
F —o bedeutet vollständige Farbe oral,
Pi + B—t bedeutet Pigmentpulver und Bindemittel nacheinander tracheal.

Bei den Ausscheidungen ist der Zeitraum, in dem die Urin- bzw. Kotproben gesammelt wurden, durch die Länge des Rechteckes bezeichnet. Das Volumen der Harnprobe oder die Kotmenge ist in die Darstellung nicht mit aufgenommen. Die in die Rechtecke eingetragene Zahl gibt die gefundene Chrommenge in γ an. Ein Strich bedeutet, daß kein Chrom gefunden wurde. Bei leeren Kästen wurde die betreffende Probe nicht analysiert. Wo 2 Rechtecke vorn miteinander verbunden sind, wurde der Urin zweier Tiere gemeinsam gesammelt.

Eine Chromausscheidung konnte zunächst ausnahmslos nur dann festgestellt werden, wenn die vollständige Farbe, nicht aber, wenn nur das Pigment gegeben worden war. Unter Verwertung der histologischen Ergebnisse war dieser Befund nur damit zu erklären, daß die in der vollständigen Farbe enthaltenen Bindemittel durch Gewebsreizung die Resorption des Chromats förderten. Zur Kontrolle dieser Deutung wurde den Tieren Nr. 28 und Nr. 29 unmittelbar nacheinander Pigment und Bindemittel durch Trachealsonde gegeben. Es konnte danach zwar keine Chromausscheidung über 1 γ in den einzelnen Harnportionen ermittelt werden, aber 4 der 10 untersuchten Proben enthielten nachweisbare Mengen Chrom.

Die Höhe der Chromausscheidung nach oraler Gabe des Chromats übertraf die nach Darreichung gleicher Dosen in die Trachea. Dies läßt vermuten, daß die Resorption vom Magen-Darmkanal aus wesentlich schneller erfolgt, aber auch hierbei bleibt die Ausscheidung weit hinter der Chromzufuhr zurück. Das Tier Nr. 22, bei dem die höchste Ausscheidung beobachtet wurde, hatte durch Schlundsonde 1 ml Farbe mit 450 mg Pigment bekommen, in dem etwa 12 mg Chrom enthalten war. Die Gesamtausscheidung über die Nieren — soweit analysiert — betrug 82 μg = 0,08 mg Cr, d. h., es wurden etwa 0,7% des zugeführten Chroms in den 4 Harnportionen der sieben auf die Chromatgabe folgenden Tage im Urin wiedergefunden.

Kan. Nr.	Tag der Operation	Art	Dosis	Null-Versuche	Tage nach der Operation
1	10.12.56	Pi – t	250 mg		
2	10.12.56	Pi – t	250 mg		
5	10.12.56	Pi – t	250 mg		
6	10.12.56	Pi – t	250 mg		
7	10.12.56	Pi – t	250 mg		
3	10.12.56	Pi – t	125 mg		
4	10.12.56	Pi – t	125 mg		
8	10.12.56	Pi – t	125 mg		
9	10.12.56	Pi – t	125 mg		
10	11.12.56	Pi – t	125 mg		
16	23. 1. 57	Pi – t	200 mg		
17	23. 1. 57	Pi – t	200 mg		
18	24. 1. 57	Pi – o	500 mg		(anschließend F—t)
11	11.12.57	Pi – o	500 mg		
12	11.12.57	Pi – o	500 mg		
21	1. 2. 57	Pi – o	500 mg		



Schema 1

Kan. Nr.	Tag der Operation	Art	Dosis	Null-Versuche	Tage nach der Operation: 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
18	1. 2. 57	F – t	0,5 ml		4		13		8		4													
27	21. 2. 57	F – t	0,5 ml		2	3		1																
19	1. 2. 57	F – t	0,5 ml		2		2		1		–													
24	21. 2. 57	F – t	1 ml			2		2	3	2														
22	1. 2. 57	F – o	1 ml			21		35		21		5												
13	11.12.56	F – o	1 ml	–								–												
14	11.12.56	F – o	1 ml	–		17		5		1														
19	24. 1. 57	F – o	1 ml		18		2		3		1		(anschließend F—t)											
28	11. 6. 57	Pi ⊕ B – t	200 mg + 0,2 ml		–		–		(+)		–		(+)											
					3		2		2															
29	11. 6. 57	Pi ⊕ B – t	200 mg + 0,2 ml			(+)		–		–		(+)												
					3		3		2		3													

Schema 2

Tabelle 1

Lfd. Nr.	Name und Jahrgang	Vorgeschichte	Beschwerden	HNO	Röntgen	Blut	Bemerkungen
1	A. F., 1906	o. B.	keine	o. B.	li. oben verstärkte Zeichnung, etwas wabig	o. B.	
2	W. P., 1904	1927 Pneumonie, 1954 Magenresektion	Schwindel	leichte trockene Rhinitis, sonst o. B.	re. unten vermehrte Bronchialzeichnung allgemein leicht wabig	o. B.	
3	J. L., 1914	o. B.	morgendlicher Husten mit Auswurf	leichte trockene Rhinitis, sonst o. B.	beide Hili verdichtet	o. B.	raucht täglich 10–12 selbstgedrehte Zigaretten, Lungenkontrolle: kein spezifischer Prozeß, keine Reste. Sputum: Tbc negativ
4	H. W., 1920	1956 Gastritis	keine	o. B.	Hili etwas verdichtet, re. unten vermehrte Zeichnung	o. B.	
5	J. D., 1920	als Kind 2mal Lungenentzündung	beim Spritzen Augenbrennen	stärkere Deviatio septi, vicariierende Muschelhyperplasie etwas trocken	re. Hilus etwas vergröbert, in beiden Mittel- und Unterfeldern mittelfleckige Herdbildung	o. B.	
6	K. M., 1919	1955 Magengeschwür	Obstipation, gelegentlich Herzklopfen	Pharyngitis sicca (schon früher festgestellt)	o. B.	o. B.	
7	R. Sch., 1911	seit 1954 Hepatose	Völlegefühl im Leib, Unverträglichkeit von Fett	allergische Schleimhautreizung der Nase	o. B.	BSG 19/41, 2 Wochen später 4/21	vorübergehende Blutsenkungsbeschleunigung

8	A. H., 1929	als Kind Meningitis, 1954 Nierenentzündung	Blasenschwäche	o. B.	o. B.	BSG 10/21, Kontrolle 6/12	postencephalitische Reizblase
9	A. B., 1901	o. B.	keine	o. B.	o. B.	o. B.	
10	H. B., 1912	o. B.	keine	geringe Rhinitis sicca anterior	geringfügig vermehrte Lungenzeichnung	o. B.	
11	O. F., 1913	o. B.	keine	o. B.	o. B.	o. B.	
12	E. W., 1911	1956 Herzmuskelschaden und Nierenentzündung	keine	geringe Rhinitis sicca anterior	o. B. (Gefäßsklerose)	BSG 16/38, 2 Wochen später 10/42, 47% Lymphocyten	
13	K. S., 1920	o. B.	keine	o. B.	o. B.	o. B.	
14	W. E. 1903	Magenulcus und Osteochondrose der HWS	Obstipation, Gewichtszunahme	o. B.	o. B.	55% Lymphocyten, o. B.	chronische Hepatose

Die Ausscheidung im Kot (schraffierte Rechtecke) wurde bei den Tieren Nr. 28 und Nr. 29 untersucht. Diese Tiere hatten etwa 5 mg Chrom als Pigmentpulver und anschließend Bindemittel bekommen. Während im Urin nur Spuren, aber keine meßbaren Mengen ausgeschieden wurden, erreichte die Ausscheidung im Kot an den vier bzw. sieben auf die Operation folgenden Tagen etwa je 10 μg Chrom. Es ist anzunehmen, daß bei höherer Ausscheidung über die Nieren, wie z. B. bei Tier Nr. 22, auch im Kot mehr Chrom ausgeschieden worden wäre, und zwar auch nach parenteraler Chromzufuhr.

Die Gesamtausscheidung in Urin und Kot scheint nach den vorliegenden Versuchen langsam zu erfolgen, so daß die Hauptmenge des zugeführten Chromats wahrscheinlich im Laufe von 1—2 Wochen noch nicht ausgeschieden wird. Analytisch erfaßbar sind nur die Spitzenwerte der Ausscheidung.

Besprechung der tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse

Die beim Menschen bekannte Chromwirkung, die sich rein äußerlich in Geschwürsbildung an den Schleimhäuten manifestiert und auch Schäden an inneren Organen verursachen

kann, läßt sich makroskopisch auch an Atemwegen und Lungen bei Kaninchen nachweisen. Die Nekrosen nach Einatmung von Chromatstaub in der Trachea und Bronchialschleimhaut sind erheblich.

Im Umgang mit chromathaltigen Farben müssen darüber hinaus noch die anderen Komponenten, nämlich Bindemittel und Lösemittel, beachtet werden. Während die Lösemittel bei unseren Versuchen eine pathogene Gewebswirkung nicht erkennen ließen, scheinen die Bindemittel, und vor allem die streichfertigen Farben, von beträchtlicher Reizwirkung zu sein. Es ist in unseren Versuchsergebnissen auffällig, daß die Schadwirkung der streichfertigen Chromatfarbe etwa der des Bindemittels entspricht. Die histologischen Untersuchungen ließen weder in der Ausprägung des pathologisch-anatomischen Bildes noch in der graduellen Ausbreitung Unterschiede erkennen. Die nicht unerhebliche Schadwirkung des Bindemittels — es handelt sich hier um Phthalate — besteht in starken Reizwirkungen, wie aus Mitteilungen Friebels und Baaders hervorgeht. Der Grad der Schädigung, wie wir ihn hier beobachten konnten, ist wohl mit der massiven instillierten Dosis zu erklären, die der durch das Anstrichmittel gegebenen ungefähr entspricht.

Bezüglich der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der chromhaltigen Stäube hat sich gezeigt, daß nach Chromatstaubapplikation im Urin ein chemischer Nachweis nicht zu erbringen war, wohingegen nach der Instillierung der Chromatfarbe eine Chromausscheidung vorlag, die am 1.—2. Tag ihr Maximum erreichte und innerhalb von 6 Tagen bis zu nicht mehr meßbaren Mengen absank. Die bessere Resorption läßt sich wahrscheinlich durch die erheblichen Veränderungen am Lungenparenchym erklären, die durch das hier mitwirkende Bindemittel verstärkt wurden.

B. Klinische Untersuchungen an Spritzlackierern

Da Zinkchromatfarben bei der Deutschen Bundesbahn nur probeweise und erst relativ kurze Zeit angewandt wurden, war es nicht möglich, eine größere Zahl von Spritzlackierern klinisch zu untersuchen, um so weniger als ja eine gewisse Mindestarbeitsdauer mit diesen Anstrichstoffen gefordert werden mußte. Wir einigten uns darauf, nur solche Arbeiter einzubeziehen, die in den letzten 6 Monaten mindestens 20 Spritzstunden je Woche mit Zinkchromat geleistet hatten. Nur so bestand eine gewisse Chance, typische Chromatschäden zu erfassen. Nach mehreren Ausfällen durch Erkrankung, Versetzung in andere Arbeit usw. verblieben schließlich 14 Spritzlackierer in 3 verschiedenen Bundesbahn-Ausbesserungswerken.

Der Untersuchungsgang wurde einheitlich auf Erhebungsbogen nach folgenden Punkten festgelegt: Vorgeschichte (soweit von Bedeutung);

derzeitige Beschwerden; Hals-Nasen-Ohren-Befund; Röntgenbefund (Durchleuchtung und Aufnahme) der Lungen; Blutbild (einschließlich Thrombo- und Reticulocyten); Chromatnachweis im Harn, quantitativ, 2mal, mit 2wöchigem Zwischenraum. Diese Ergebnisse sind stichwortartig in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. *Chromausscheidung im Urin* (2 Untersuchungen in 2wöchigem Abstand)

Lfd. Nr.	Name	Urinprobe (ml)	Gefundenes Chrom (γ)	Errechnete Chromkonzentration γ Cr/Liter Urin
1	A. F.	a) 100	0,8	8
		b) 100	0,7	7
2	W. P.	a) 80	—	—
		b) 95	0,7	7
3	J. L.	a) 100	0,8	8
		b) 100	(+)	5[1]
4	H. W.	a) 95	—	—
		b) 35	—	—
5	J. D.	a) 94	—	—
		b) 95	—	—
6	K. M.	a) 39	—	—
		b) 93	—	—
7	R. Sch.	a) 45	—	—
8	A. H.	a) 54	—	—
9	A. B.	a) 54	1,8	33
10	H. B.	a) 43	0,8	19
		b) 47	(0,5)	etwa 11
11	O. F.	a) 48	0,7	14
		b) 49	0,7	14
12	E. W.	a) 43	(0,5)	etwa 12
		b) 49	—	—
13	K. S.	a) 41	—	—
		b) 48	—	—
14	W. E.	a) 51	—	—
		b) 50	—	—

[1] Bei dieser Bestimmung war zwar nach Zugabe der Reagenslösung eine schwache charakteristische Rotfärbung zu sehen, die Extinktionserhöhung lag aber noch im Blindwertbereich. Der Chromgehalt der Probe lag demnach etwas unter 0,5 γ. Bei diesem Wert ist überhaupt die Erfassungsgrenze der Methode anzunehmen, so daß bei 100 ml-Urinproben Chromkonzentrationen unterhalb von 5 γ/Liter nicht mehr bestimmt werden können. Bei kleineren Urinproben würden auch entsprechend höhere Konzentrationen nicht mehr erfaßbar sein; für eine 33 ml-Probe liegt die Grenze z. B. bei 15 γCr/Liter. Die negativen Bestimmungsergebnisse bedeuten also, daß je nach Probengröße doch Chromkonzentrationen von 5—15 γ/Liter vorgelegen haben können.

Besprechung der klinischen Ergebnisse

1. Subjektive Beschwerden. Nur in 3 Fällen (lfd. Nr. 3, 5 und 6) wurden Beschwerden vorgetragen, die nach Meinung der Untersuchten oder objektiv in einem ursächlichen Zusammnhang mit der Farbspritzerei stehen konnten. Bei J. L. fiel auf, daß die Klagen über morgendlichen

Husten und Auswurf etwa zum gleichen Zeitpunkt angegeben wurden, wie dem Beginn der Spritzarbeit entsprach. Dieser Maler ist mittelstarker Raucher (täglich 10—12 selbstgedrehte Zigaretten), ein Anhaltspunkt für Lungen-Tbc bestand nicht. — J. D. (lfd. Nr. 5) gab Augenbrennen im Zusammenhang mit der Spritzarbeit an, jedoch wurde ein besonderer Augenbefund nicht erhoben. — Daß K. M. (lfd. Nr. 6) nach der Spritzarbeit über „gelegentliches Herzklopfen" klagte, ist wohl kaum verwertbar.

2. HNO-Befunde. Ganz besonders interessant waren natürlich die Befunde im Nasen- und Rachenraum, zumal in der Fachliteratur Reizungen der Nasenschleimhaut, Ulcerationen und Perforationen als häufigstes Frühsymptom einer Chromatschädigung beschrieben werden. Genau die Hälfte der Untersuchten hatte überhaupt keinen beschreibenswerten pathologischen Befund. In 4 Fällen wurde als einziger Befund eine leichte trockene Rhinitis beschrieben. Hier erhob sich die Frage, ob diese Befunde als unbedeutende Veränderungen anzusehen sind, die der HNO-Facharzt häufiger als Nebenbefund erhebt (ähnlich wie bei Röntgenbefunden der Lunge die „leicht vermehrte Lungenzeichnung"), oder ob aus diesem Befund Folgerungen im Sinne einer Chromatwirkung zu ziehen sind. Eine Rückfrage bei den beiden an der Untersuchung beteiligten HNO-Fachärzten ergab keine einheitliche Stellungnahme. Während von der einen Seite geantwortet wurde, „daß die bei den Untersuchungsergebnissen festgestellte leichte trockene Rhinitis nur erwähnt werden mußte, weil zu einer exakten Untersuchung Farbe und Feuchtigkeitszustand der Schleimhaut gehört" und daß der Zusatz „im übrigen o. B." anzeigen sollte, daß die Trockenheit noch kein pathologisches Ausmaß angenommen hat, betonte der andere HNO-Facharzt, daß der Befund stärker ausgeprägt gewesen sei, als man bei Reihenuntersuchungen anzutreffen gewohnt ist. Es wurde also teilweise ein gewisser ursächlicher Zusammenhang mit einer Chromatwirkung nicht von der Hand gewiesen, eine Neigung zu Ulcerationen jedoch nicht festgestellt. Weitere Kontrollen wurden für notwendig gehalten. Ein Zusammenhang mit chronischen Nebenhöhlenprozessen wurde von beiden HNO-Fachärzten verneint. — Im Falle lfd. Nr. 7 — allergische Schleimhautreizung der Nase — wird man sich ähnlich entscheiden müssen.

3. Auch die **Röntgenuntersuchungen der Lungen** (Durchleuchtung und Aufnahme) ergaben bei der Hälfte der Untersuchten normale Befunde. Im übrigen ist 3mal von verdichteten Hili und 5mal von einer verstärkten Lungenzeichnung die Rede. Zwei dieser Untersuchten hatten eine Lungenvorgeschichte. Im übrigen wird man auch diese Befunde aufmerksam verfolgen müssen, ohne voreilige Schlüsse zu ziehen.

4. Blutbefunde. 3mal wurde eine mäßig beschleunigte Blutsenkung gefunden, in 2 Fällen ergab die Kontrolle nach 2 Wochen eine Rückkehr

in den Bereich des Normalen. Auch in dem 3. Fall (lfd. Nr. 12) halten wir uns nicht für berechtigt, einen Zusammenhang mit Einwirkungen des Arbeitsstoffes zu bejahen. Thrombocyten und Reticulocyten lagen immer im Bereich der Norm. Problematisch ist die Beurteilung der Lymphocytosen (im Falle 12 waren es 47 — gleichzeitig BSG dauerhaft beschleunigt —, im Falle 14: 55% Lymphocyten). Wir erleben es ja, wie die Grenze der noch als „normal" anzusehenden Lymphocytenwerte immer weiter nach oben verlagert wird. Im Falle W. E. (Nr. 14) könnte die Lymphocytose auf ein chronisches Leberleiden zu beziehen sein.

5. Chromausscheidung im Urin. Zur Nachweismethode gilt das im tierexperimentellen Teil Ausgeführte. Nach den Erfahrungen Spannagels bietet die periodische Untersuchung des Urins auf Chrom eine Möglichkeit, Gefahrenquellen aufzudecken. Bei starker Staubinhalation und bei Aufnahme von Chrom durch die verletzte Haut wird viel Chrom ausgeschieden, eine sehr geringe Chromausscheidung bei Chromatarbeitern ist aber verdächtig auf Chromretention.

Die Frage, welche Chromwerte im Urin noch als normal zu bezeichnen sind, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Spannagel fand bei gesunden Chromatararbeitern Mengen zwischen 20 und 80 γ/Liter Urin (Holstein zwischen 40 und 400 γ). Auch „Chromfremde" haben — wohl in erster Linie als Folge der künstlichen Düngung —Chrom im Urin. Löwen nimmt nach einer brieflichen Mitteilung bei Werten über 30—40 γ/Liter Urin eine verstärkte Chromaufnahme an.

Wir haben von 9 Institutsangehörigen als „Chromfremden" 14 Urinproben untersucht und — der Erfassungsgrenze der Methode entsprechend — nie Werte über 5 γ/Liter Urin gefunden. So sind die gefundenen positiven Werte bei unseren Chromatspritzlackierern, wenn sie auch innerhalb der von Löwen angegebenen Spanne liegen, doch beachtlich. Alle Arbeiter trugen bei ihrer Spritzarbeit moderne Atemschutzgeräte mit Frischluft-Druckzuführung, die infolge des ständigen leichten Überdruckes im Maskeninneren auch bei etwa schlechtem Maskensitz eine hervorragende Sicherheit gewähren. Lediglich J. D. (lfd. Nr. 5) und K. M. (lfd. Nr. 6) trugen vor der 2. Urinuntersuchung nur Filtergeräte. Ein Unterschied ist nicht erkennbar.

Die erhöhte Chromaufnahme im Vergleich zu „Chromfremden" erscheint zunächst in Anbetracht des guten Atemschutzes unerklärlich. Es ist aber zu bedenken, daß die Chromaufnahme nicht unbedingt durch Einatmung, sondern auch durch Hautverletzungen, durch Verunreinigungen der Haut und der Schutzkleidung erfolgen kann. Auffällig ist schließlich eine gewisse Konstanz der Chromausscheidung bei bestimmten Arbeitern, auf die auch schon Spannagel hingewiesen hat (Ernährungsgewohnheiten? Unhygienisches Verhalten?).

Zusammenfassung und Beurteilung

Die zunehmende Anwendung von Zinkchromatfarben und die Mitteilungen der Fachliteratur über Chromatschäden machten Untersuchungen zur Klärung der Frage, inwieweit beim Spritzen mit diesen Anstrichstoffen Gesundheitsgefahren für die Spritzlackierer zu befürchten sind, notwendig. Auf Grund der Tierexperimente ist man nicht nur zu der Aussage berechtigt, daß der reine Chromatstaub deutliche Veränderungen an den Schleimhäuten der Atemwege und am Lungengewebe verursacht, sondern es konnte darüber hinaus gezeigt werden, daß die streichfertige Zinkchromatfarbe noch stärkere Veränderungen hervorrufen kann. Der Verdacht, daß die innige Vermischung des Pigments mit dem phthalathaltigen Bindemittel diese verstärkte Wirkung verursacht, ist um so weniger von der Hand zu weisen, als das Bindemittel allein schon Reizwirkungen auslösen kann. Entsprechend den stärkeren Schädigungsgraden im histologischen Bild ist auch die Chromresorption erhöht, wie Harnanalysen nach Darreichung von Chromatfarben deutlich machen. Diese tierexperimentellen Ergebnisse lassen jedenfalls erwarten, daß bei einer ungeschützten Verwendung chromathaltiger Farben im Spritzverfahren Schädigungen möglich sind, so daß ein optimaler Atemschutz empfohlen werden muß.

Die klinischen Untersuchungen an 14 Spritzlackierern, die in 6 Monaten mindestens 20 Spritzstunden je Woche mit Zinkchromat geleistet hatten, ergaben im Vergleich zu den tierexperimentell gewonnenen Ergebnissen keine eindeutigen Schädigungen. Immerhin scheint trotz des guten Atemschutzes von einigen Spritzlackierern vermehrt Chrom aufgenommen zu werden. Die Chromausscheidungen sind jedoch, verglichen mit den Ergebnissen Spannagels und Löwens aus der chromatherstellenden Industrie, nur gering.

Der Anwendung zinkchromathaltiger Anstrichstoffe im Spritzverfahren kann nur mit Einschränkungen zugestimmt werden. Als Atemschutz sind moderne Frischluftdruckgeräte unerläßlich, hierbei ist auf eine reichliche Luftzuführung zu achten. Eine regelmäßige ärztliche Überwachung erscheint notwendig, sie sollte sich vor allem auf eine regelmäßige Kontrolle des Nasen-Rachenraumes und auf die Chromatausscheidung im Urin erstrecken. Aber auch Röntgenaufnahmen der Lungen (am besten Schirmbildverfahren) in etwa jährlichem Abstand sind empfehlenswert.

Schließlich wäre auch zu prüfen, ob in dem Bindemittel die Phthalate durch weniger aggressive Stoffe ersetzt werden können.

Einer besonderen Klärung bedarf noch die Frage, die aber den Rahmen der vorliegenden Untersuchung überschreiten würde, welche Schädigungen bei späteren Brenn-, Schneid-, Schweiß- und Nietarbeiten von den Chromatanstrichen ausgehen können.

Literatur

Alwens, W., u. W. Jonas: Der Chromat-Lungenkrebs. Zbl. Gew.-Hyg. **27**, 32 (1940). — Asang, E.: Chronische Chromatschädigung mit Entwicklung eines Lungentumors. Zbl. Arbeitsmed. **2**, 181 (1952). — Baader, E. W.: (1) Gewerbekrankheiten, 4. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1954. — (2) Erkrankungen durch Phthalsäure und ihre Verbindungen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 419 (1955). — Bidstrup, P. L., and R. A. M. Case: Carcinoma of the lung in workmen in the bichromates-producing industry in Great Britain. Brit. J. industr. Med. **13**, 260 (1956). — Engelbrecht, H.: Maurerekzem und Chromgehalt des Zements. Hautarzt **3**, 542 (1952). — Friebel, H., E. Gross, L. Immisch-Seehausen, K. H. Linke u. S. Sommer: Zur Toxicität von reinem Phthalsäureanhydrid und Rohprodukten aus der industriellen Phthalsäuresynthese. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 465 (1956). — Gallizia, F.: Morphologische und funktionelle Schädigungen der Harnwege durch Chrom. Zbl. Gew.-Hyg. **28**, 72 (1941). — Gottlieb, A., u. F. Hecht: Kolorimetrische Bestimmung von Chrom in Gläsern. Mikrochem. **35**, 523 (1950). — Gross, E., u. W. Alwens: Lungenkrebs durch Arbeit in chromatherstellenden Betrieben. Zbl. Gew.-Hyg. **27**, 56 (1940). — Gross, E., u. F. Koelsch: Über den Lungenkrebs in der Chromfarbenindustrie. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **12**, 164 (1943). — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin, 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — Jullien, G., E. Vallecalle u. M. Leandri: Magenschädigungen bei Chromarbeitern. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 890. — Kabierske: Die Chromniere. Diss. Breslau 1880. — Lehmann, K. B.: Die Bedeutung der Chromate für die Gesundheit des Arbeiters. Berlin 1914. — Pander, H.: Zit nach Ch. Quitte, Überblick über die Wirkung gewerblicher Gifte und physikalischer Einflüsse auf das Blutsystem. Zbl. Arbeitsmed. **7**, 30 (1957). — Pascale u. Waldstein: Die Chromvergiftung mit besonderer Berücksichtigung des Leberschadens. J. Amer. med. Ass. **149**, 1385 (1952). — Sassi, C.: La patologia professionale in una fabrica di cromati. Med. Lav. **47**, 314 (1956). Ref. Arch. mal. prof. **18**, 72 (1957). — Spannagel, H.: Lungenkrebs und andere Organschäden durch Chromverbindungen, Heft 28 der Sammlung „Arbeitsmedizin". Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1953. Tara, Delplace u. Cavigneauux: Magenschädigungen bei Verchromern. Arch. Mal. prof. **12**, 578 (1951). — Thorel, C. H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **77**, 29, 395 (1903). — Wittgens, H.: Anstricharbeiten und Arbeitsschutz bei der Deutschen Bundesbahn. Ärztl. Dienst DB **18**, 249 (1957). — Worth, G., u. E. Schiller: Gesundheitsschädigungen durch Chrom und seine Verbindungen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 673 (1955).

Regierungsgewerbemedizinalrat Dr. G. Klavis,
Hannover, Bertastr. 4/6
Dr. med. H. Wittgens,
Frankfurt a. M., Oskar-Sommer-Str. 9

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 588—591 (1958)

Aus der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung Berlin-Lichtenberg (Prof. Redetzky, Prof. Holstein)

Eine Methode zum Nachweis geringer Selenmengen in der Luft und in biologischem Material

Von

K. Strenge, Berlin-Lichtenberg

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. April 1958)

Durch seine Stellung in der 6. Gruppe des Periodensystems ist das Selen in seinem chemischen Verhalten dem Schwefel und Tellur sehr ähnlich. Da es außerdem im Periodensystem auf Arsen folgt, sind auch hier gewisse Ähnlichkeiten vorhanden. Über die physiologische Wirkung und das Krankheitsbild bei der Selenvergiftung ist schon mehrfach berichtet worden[2,4,5], so daß ich auf eine Wiederholung verzichten möchte.

Die Anwendung des Selens in der Industrie nimmt immer größere Ausmaße an. So wird es z. B. in der Glasindustrie dazu benutzt, dem Glas eine tiefrote Farbe zu geben und die Eisenfarbe zu neutralisieren. Ferner findet Selen zur Herstellung von Farbpigmenten für Anstrichfarben, Tinten, Kunststoffe, als Legierungsbestandteil rostfreier Stähle sowie einiger Kupferlegierungen, als Katalysator und Antioxydans in der Gummiindustrie, zum Feuerfestmachen elektrischer Kabel und zur Herstellung photoelektrischer Zellen und Apparate Anwendung.

Die Gefahr der Selenexposition besteht jedoch nicht nur in Betrieben, in denen Selen und seine Verbindungen als Rohstoffe verarbeitet werden, sondern auch da, wo es als Verunreinigung auftritt. So z.B. bei der Schwefelsäureproduktion nach dem Bleikammerverfahren, wo Selen in den Röstgasen der Pyrite und im Bleikammerschlamm auftritt, oder bei der elektrolytischen Kupferraffination, wo das Selen im Anodenschlamm zu finden ist.

Bei dieser weiten Verbreitung des Selens in der Industrie ist es von größtem Interesse, eine genaue Analysenmethode zur Bestimmung des Selens in der Luft sowie in biologischem Material zu besitzen. Da der MAK-Wert für Selenverbindungen in den USA zu nur 0,1 μg/l Luft vorgeschlagen wird, genügen die zur Zeit vorhandenen Bestimmungsmethoden (Colorimetrie des reduzierten Selens oder Titration der selenigen Säure über Bromcyan[8] oder die Rektion mit Codeinsulfat[3]) den Anforderungen nicht. Es war daher notwendig, eine genauere und

empfindlichere Methode zu entwickeln. Unter den neueren Verfahren konnte nur das von CHENG[1] angegebene unseren Anforderungen entsprechen.

CHENG verbindet die von HOSTE[6] vorgeschlagene Bildung von Piazselenol aus seleniger Säure und Diaminobenzidin mit einer nachfolgenden Extraktion, wodurch die Bestimmung für Selen spezifisch wird. Diese Methode wurde für die Bestimmung des Selens in der Luft und in biologischem Material modifiziert.

Experimenteller Teil

1. Bestimmung von Se, SeO_2 und H_2Se in der Luft

Durch drei hintereinandergeschaltete Waschrohre (Abb. 1), von denen das erste mit 10 ml 0,1 n H_2SO_4 + 2 ml Br_2, das zweite mit 10 ml 0,1 n H_2SO_4, das dritte mit 10 ml 20%iger NaOH-Lösung gefüllt ist, wird ein gemessenes Luftvolumen (100—500 Liter) mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 50 Liter/Std gesaugt.

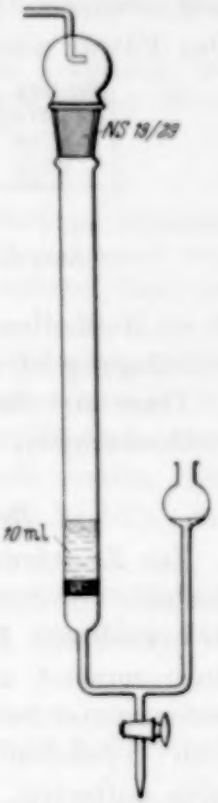


Abb. 1. Waschrohr für gasförmige Luftverunreinigungen

Es ist darauf zu achten, daß das 1. Waschrohr stets überschüssiges Brom enthält. Eventuell muß im Verlauf der Probenahme etwas Brom nachgefüllt werden. Nach beendigter Absorption bringt man den Inhalt der ersten beiden Waschflaschen quantitativ in einen 50 ml-Meßkolben, verdampft auf dem Wasserbad ungelöstes Brom und füllt nach dem Abkühlen mit Wasser zur Marke auf. Von dieser Lösung pipettiert man aliquote Teile (etwa 5—10 μg Selen entsprechend) in ein 100 ml-Becherglas und dampft auf dem Wasserbad bis fast zur Trockne ein. Nach Abkühlung fügt man etwa 45 ml Wasser, 2 ml 2,5 m Ameisensäure sowie 2 ml einer 1%igen wäßrigen Lösung von 3,3'-Diaminobenzidin hinzu. Nach einer Stunde macht man mit 25% Ammoniaklösung stark amoniakalisch, bringt die Lösung in einen Schütteltrichter und schüttelt mit genau 10 ml Toluol etwa $^1/_2$ min kräftig durch. Die wäßrige Phase wird verworfen. Die Toluolschicht filtriert man durch ein kleines, trockenes Faltenfilter in eine 2 cm-Cuvette. Die Extinktion der Lösung bestimmt man im Pulfrich-Photometer mit dem Filter S 42 gegen reines Toluol. Als Vergleichslösung setzt man eine Lösung von 141 mg SeO_2/l (Stammlösung) an. Durch Verdünnen dieser Lösung (1:100) gelangt man zu der Standardlösung die 1 μg Se/ml enthält. Bekannte Mengen der Standardlösung (5—10 ml) werden gleichzeitig mit dem aliquoten Teil der Probe angesetzt und in gleicher Weise behandelt.

Der Selengehalt der Luft ergibt sich dann zu:

$$\mu\text{g Se/l Luft} = \frac{\text{Ext.}_x \cdot b \cdot 50}{\text{Ext.}_S \cdot a \cdot c}$$

Ext._x = Extinktion der Analysenprobe,
Ext._S = Extinktion der Standardprobe,
a = aliquoter Teil der Probe in Milliliter,
b = Menge der Standardlösung in Milliliter,
c = Luftmenge in Litern.

Liegt das Selen nur staubförmig (z.B. als SeO_2) vor, so läßt sich die Probenahme etwas vereinfachen. Die Luftprobe wird hierbei durch ein etwa 20 cm langes, mit sauberer Watte gefülltes Glasrohr (Abb. 2) gesaugt. Die Strömungsgeschwindigkeit kann 400—500 l/Std betragen. Im Laboratorium wird die Watte in ein kleines Becherglas gedrückt, mit 0,1 n Schwefelsäure und überschüssigem Brom versetzt und erwärmt. Man filtriert von der Watte ab und wäscht gut aus. Das Filtrat wird nach Vertreiben des überschüssigen Broms in einem

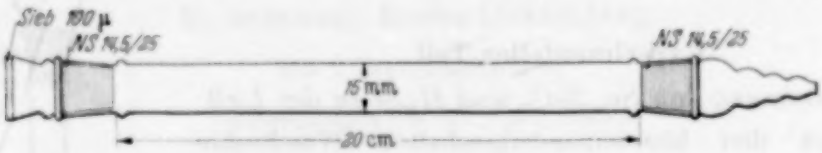


Abb. 2. Adsorptionsrohr für staubförmige Luftverunreinigungen

50 ml-Meßkolben mit Wasser zur Marke aufgefüllt. Der folgende Arbeitsgang ist der gleiche wie oben.

Diese Art der Probenahme gestattet durch die höhere Strömungsgeschwindigkeit eine fühlbare Zeiteinsparung.

2. Bestimmung von Selen im Blut und in Organen

Zur Zerstörung des organischen Materials erwies sich lediglich die Methode von Stock in der Modifikation von Massmann und Sprecher[7] als brauchbar. Die Substanz wird hierbei mit Kaliumchlorat und Salzsäure zersetzt und nach dem Filtrieren der Mischung mit Kaliumpermanganat behandelt. Die Angabe von Gortner und Lewis[3], daß beim Veraschen mit Schwefelsäure und Perhydrol keine Verluste an Selen auftreten, konnte nicht bestätigt werden.

Arbeitsvorschrift: 10 ml Blut werden in einen 100 ml-Erlenmeyerkolben gegeben und im Trockenschrank bei 100° C etwa 2 Std getrocknet. Dann setzt man 1 g $KClO_3$ und 5 ml konz. HCl hinzu und läßt 24 Std zugedeckt stehen. Danach wird die Substanz mit einem Glasstab zu einem dünnen Brei verrührt und werden erneut 1 g $KClO_3$ und 5 ml konz. HCl zugesetzt. Nach 24 Std wird dies ein drittes Mal wiederholt. Schließlich setzt man nach weiteren 24 Std noch einmal 5 ml HCl hinzu und läßt den Kolben 24 Std stehen. Dann wird der Inhalt mit 20 ml 1 n H_2SO_4 verdünnt und durch eine Glasfilternutsche filtriert. Der farblose, pulverförmige Rückstand wird mit 30 ml 1 n H_2SO_4 ausgewaschen. Das in einem 250 ml-Rundkolben aufgefangene Filtrat wird nun mit 5 g $KMnO_4$ versetzt und 3—4 Std am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Permanganat wird mit kalt ges. Oxalsäurelösung reduziert (Kochen bis zur Entfärbung). Nach dem Abkühlen füllt man auf 200 ml mit Wasser auf. Von dieser Lösung werden je nach Se-Gehalt der Probe 50, 100 oder 150 ml in ein Becherglas gegeben, mit 5—10 ml 50%iger Citronensäure versetzt und nach Zugabe von 5 ml 1%iger Diaminobenzidinlösung gut umgerührt. Nach einer Stunde macht man mit Ammoniaklösung ammoniakalisch, füllt auf etwa 200 ml auf und schüttelt mit genau 10 ml Toluol aus. Man filtriert das Toluol durch ein trockenes Filter in eine 2 cm-Cuvette und photometriert gegen reines Toluol bei 420 mμ. Bei stärker Emulsionsbildung (Zeichen

für ungenügende Veraschung) zentrifugiert man die Schaumschicht einige Minuten und verfährt dann wie oben. Organteile (jeweils 2—3 g) werden in der gleichen Weise wie das Blut behandelt.

Da das gebildete Piazselenol in Toluol nicht 100%ig löslich ist, ergibt die Eichkurve beim Ausschütteln von 200 ml wäßriger Lösung mit 10 ml Toluol *keine* Gerade.

Es empfiehlt sich, eine Eichkurve aufzustellen, indem man steigende Mengen der Standardlösung in der üblichen Weise aus 200 ml ausschüttelt. Der günstigste Teil der Eichkurve liegt zwischen 5 und 20 μg.

Bei der Extraktion aus 50 ml (Luftanalyse) macht sich die Krümmung der Kurve noch nicht bemerkbar, so daß hier die angegebene Formel richtige Werte liefert.

3. Bestimmung von Selen im Urin

100 ml Urin werden mit 5 g Kaliumpermanganat und 10 ml 50%iger Schwefelsäure versetzt und 1—2 Std am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Permanganat wird mit kalt ges. Oxalsäurelösung reduziert. Man arbeitet dann wie bei Selenbestimmung im Blut weiter.

Die oben dargestellten Methoden wurden an Versuchstierorganen sowie in Modellversuchen erprobt. Die Erfassungsgrenze beträgt für 2 cm Schichtdicke etwa 3 μg Se. Bei Verwendung von Mikrocuvetten mit einer Schichtdicke von 5 cm kann noch 1 μg Se erfaßt werden. Die Genauigkeit der Methode beträgt bei 5—20 μg Se etwa $\pm 10\%$, bei Werten von 1—5 μg Se etwa $\pm 20\%$.

Die Angabe genauer Versuchsergebnisse ist für eine spätere Arbeit vorgesehen, die sich mit der Verteilung des Selens im gesunden und vergifteten Tierkörper befassen soll.

Anmerkung. Die Reagenslösung muß vor Gebrauch frisch angesetzt werden. Bei Verwendung von doppelt destilliertem Wasser ist die Lösung im Kühlschrank etwa eine Woche haltbar.

Da das Reagens meines Wissens in Deutschland noch nicht im Handel ist*, stellten wir es aus Benzidin nach der von Hoste[6] angegebenen Methode selbst dar.

Literatur

[1] Cheng, K. C.: Determination of traces of Selenium. Analyt. Chem. **28**, 1738 (1956). — [2] Dudley, H. C.: Symptoms of men poisoned by Selenium. Ref. in Amer. J. Hyg. **23**, 181 (1936). — [3] Gortner, R. A., u. H. B. Lewis: Quantitative determination of Selenium in tissues and feces. Industr. engin. Chem., Analyt. Ed. **11**, 198 (1939). — [4] Hamilton, A.: Industrial toxicology. New York: Harper 1934. — [5] Holstein, E.: Berufliche Seleneinwirkungen. Zbl. Arbeitsmed. **1**, 101 (1951). — [6] Hoste, J.: Diaminobenzidine as a reagent for Vanadium and Selenium. Analyt. chim. Acta (N. Y.) **2**, 402 (1948). — [7] Massmann, W., u. D. Sprecher: Die toxikologische Analyse des Quecksilbers. Arch. Toxikol. **16**, 264 (1957).— [8] Schulek, E., u. E. Körös: Beiträge zur Chemie des Selens und seiner Verbindungen. Z. analyt. Chem. **139**, 20 (1953).

Klaus Strenge, Berlin-Lichtenberg 4, Archibaldweg 34

* Lieferant des Diaminobenzidins: J. T. Baker Chemical Co. Phillipsburg N. J.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 592—606 (1958)

Aus dem Institut für Hygiene und Volksgesundheit der Rumänischen Volksrepublik
Abteilung Gewerbehygiene, in Bukarest

Ist die Silikose eine „Kollagenkrankheit"?

Von

I. Grumberg, Bukarest

(Eingegangen am 24. Juni 1958)

Die Einordnung der Silikose unter die sog. „Kollagenkrankheiten" könnte als gezwungen angesehen werden oder als ein Versuch, dem Zeitgeist zu frönen, wenn in der Pathologie überhaupt die Rede davon sein kann. Es besteht nämlich allenthalben die Neigung, verschiedene Erkrankungen und Symptomkomplexe, die sich anderwärts nicht gut unterbringen lassen, als „Kollagenkrankheiten" zu bezeichnen. Das wurde in den letzten Jahren von manchen Autoren für die Silikose versucht, jedoch ohne genügend stichhaltige Beweise. So hat Pernis 1956 die Silikose in die allgemeine Pathologie des Bindegewebes aufgenommen, Mosinger bezeichnete sie 1957 als sklerosierende Mesenchymatose und Vigliani und Pernis gelangten jüngst (1958) zum Schluß, daß „die Silikose von vielen Gesichtspunkten aus" als „Kollagenkrankheit" angesehen werden kann; sie begründeten ihre Ansicht jedoch nur durch die Rolle der Immunfaktoren.

Der Begriff „Kollagenkrankheiten" oder „Kollagenosen" wird sehr viel gebraucht und, mit Recht oder Unrecht, zur Bezeichnung der ätiologisch und pathogenetisch unterschiedlichsten Erkrankungen herangezogen. In Wirklichkeit gibt es noch keine genaue Umschreibung dieses Begriffes. Klemperer vereinigte unter dem Namen „Kollagenosen" „eine Anzahl von ätiologisch ungeklärten Erkrankungen, die, obwohl verschieden in ihrem klinischen und pathologisch-anatomischen Bild, den gleichen morphologischen Charakter aufwiesen, nämlich eine systematisierte Schädigung der Zwischenzellsubstanz des Bindegewebes". Diese Schädigung war schon lange bekannt (1880) und von Neumann „fibrinoide Entartung" benannt worden.

Später begann man, die Kollagenkrankheiten durch mehrere Elemente zu kennzeichnen. Heute unterscheiden sie sich von den anderen mehr oder weniger systematisierten Erkrankungen des Bindegewebes durch einen auslösenden Entzündungsvorgang, durch Schädigungen der Grundsubstanz, Verschiebungen der Bluteiweißkörper, die in Erhöhung der Gammaglobulinwerte bestehen, und Immunreaktionen. Dazu kommt noch die Ansprechbarkeit auf Corticosteroidbehandlung.

In folgenden Ausführungen wollen wir untersuchen, in welchem Maße und mit welchen Besonderheiten die oben erwähnten Faktoren zur Pathogenese der Silikose beitragen.

Der Entzündungsvorgang und das ursächliche Agens

Die heute ziemlich gut bekannten Anfangsstadien der Silikose bieten alle charakteristischen Merkmale eines Entzündungsvorganges. Mos-

INGER betont die zweiphasige Entwicklung des Silikoseknötchens: eine exsudative Phase, auf die eine proliferative folgt. Er geht noch weiter, indem er die Möglichkeit eines normo-, hypo- und hyperergischen Ablaufs der ersten Phase, je nach dem Terrain, unterstreicht und so eine Analogie mit der bakteriellen Entzündung, besonders der tuberkulösen, feststellt. Der zweiphasige Ablauf der Silikoseentzündung wurde auch in unseren Tierversuchen mit intraperitonealen Injektionen bei Ratten und weißen Mäusen sowie intratrachealen Injektionen bei Ratten beobachtet.

Im Anfangsstadium weist das durch Quarzstaub erzeugte Granulom gar keine Besonderheiten auf und gleicht den durch jeden anderen Staub erzeugten Granulomen. Sogar die Kohle, die als vollkommen unschädliche Staubart angesehen wird, ruft diffuse Exsudationserscheinungen hervor, und zwar Histiocytose, Phagocytose und Abtransport am Lymphwege. Bei der Kohle ist die Reaktion reversibel, die Intensität der Anfangserscheinungen geht allmählich zurück, während beim Quarz auf die exsudative Reaktion ein stark proliferatives und progressives Stadium mit Bildung der charakteristischen Knötchen folgt.

Manche Stäube werden aus den Geweben durch Phagocytose und Lymphtransport entfernt, und nach einer gewissen Zeit bleiben nur noch sehr wenige Zeichen, andere erzeugen fibröses Narbengewebe oder bewirken einen gewissen Grad von interstitieller Sklerose, manche — solche mit grober Körnelung oder die langfaserigen Staube — rufen Fremdkörpergranulome hervor. Nur sehr wenige Staubarten erzeugen Veränderungen, die als sehr ähnlich mit den Silikoseknötchen beschrieben wurden.

Wenn die Silikose nichts anderes wäre als eine einfache entzündliche oder Fremdkörperreaktion der Gewebe auf Staub, so dürften sich die Reaktionsarten des Körpers nicht von denen unterscheiden, die durch andere Stäube hervorgerufen werden. Die Gewebsreaktionen auf SiO_2-Staub stellen jedoch mehr als einen einfachen Entzündungsvorgang dar, da sie nicht beim Granulationsstadium halt machen und nicht in eine fibröse Narbe ausgehen, wie es bei den meisten Stäuben der Fall ist. Außer dem Entzündungsfaktor und der Fremdkörperreaktion müssen bei der Silikose auch noch andere Erscheinungen vor sich gehen, die die geordnete fibröse Wucherung in konzentrischen Schichten und die hyaline Umwandlung der Gewebe erklären könnten.

Die Frage ist naheliegend: aus welchem Grunde ruft der kristalline Kieselsäurestaub charakteristische Veränderungen hervor, während andere Stäube weniger bedeutende und nichtspezifische Veränderungen erzeugen? Die chemisch-toxische Theorie, die auf der Löslichkeit des Siliciumdioxyds beruht, erklärt die Pathogenese der Silikose durch geringe Mengen von kolloidem Siliciumdioxyd, die entstehen und sich von der Oberfläche der Kristalle losmachen. Das kolloide Siliciumdioxyd wäre der letzte verantwortliche Faktor für die Entstehung der fibrösen Entartung bei der Silikose.

Auf der 1953 stattgehabten II. Internationalen Staublungen-Tagung des Staatsinstituts für Staublungenforschung und Gewerbehygiene in

Münster (Westfalen) wurden verschiedene Versuchsergebnisse mitgeteilt, die die Haltlosigkeit der Löslichkeitstheorie des SiO_2 beweisen.

Klosterkötter wies darauf hin, daß die fibrogene Wirkung der Kieselsäure mit ihrem Löslichkeitsgrad nicht parallel geht, sondern eher in umgekehrt proportionalem Verhältnis zu ihr steht, und King selbst mußte gewisse Änderungen an seiner ursprünglichen Auffassung vornehmen, indem er darauf hinwies, daß die Kieselsäurelöslichkeit die Pathogenese der Silikose nicht allein erklären kann. Zur Bildung des silikotischen Knötchens „müssen die Kieselsäureteilchen so klein sein, daß sie genügend lösliche Kieselsäure abgeben und eine chronische lokale Entzündung hervorrufen, und sie müssen so groß sein, daß sie die Zufuhr löslicher Kieselsäure für eine genügend lange Zeit aufrechterhalten". Eine Tatsache scheint sicher: keinem Forscher gelang es, mit löslich gemachter oder amorpher Kieselsäure typische Silikose zu erzeugen. Gärtner gelangte im Eröffnungsreferat obiger Tagung zum Schluß, daß „. . . . auch heute noch gesagt werden kann, daß echte vollentwickelte Silikoseknötchen ohne die kristalline Struktur des Quarz bisher in der Lunge weder beobachtet noch mit Sicherheit experimentell erzeugt worden sind". „. . . . alle übrigen Mineralien und Gesteine, auch die aus reiner, aber amorpher Kieselsäure bestehende Diatomeenerde, veranlassen eine diffuse Bindegewebsbildung."

Auf derselben Tagung setzte sich immer mehr eine Theorie durch, die sich auf die kristalline Struktur des Siliciums stützt. Besonders wurden die möglichen Beziehungen zwischen Kristallen und Eiweißmolekülen besprochen, deren geordnete Struktur übrigens in vielen Belangen der der Kristalle gleicht. Die auf den Flächen und Kanten der Kristalle entwickelten elektrostatischen Kräfte üben auf die Eiweißmakromoleküle eine starke Anziehung aus und adsorbieren sie. Die Adsorption der Eiweißkörper an die Kristallflächen scheint sich in erster Reihe auf die Betaglobulinfraktion auszuwirken. Das wurde durch die elektrophoretischen Untersuchungen Schumachers sowie Fuscos und Piccolis festgestellt.

Die aus der Bearbeitung der Gesteine sich ergebenden Kieselsäureteilchen bilden bei weitem keine idealen Kristalle, sie verfügen jedoch über viel stärkere Oberflächenkräfte und adsorbieren und verändern die Form der Eiweißkörper in viel stärkerem Maße (Venturello). Die an der Oberfläche der Kieselsäurekristalle adsorbierten und gebundenen Makromoleküle verändern einige ihrer ursprünglichen Eigenschaften und werden so körperfremde Eiweißstoffe. Diese veränderten Eiweißstoffe, allein oder an Kieselsäure gebunden, könnten Antigeneigenschaften annehmen und somit für einige Aspekte der silikotischen Veränderungen verantwortlich gemacht werden. Wenn dieser Gesichtspunkt angenommen wird — und, wie wir sehen werden, gibt es genügende Argumente dafür — so sind die Kieselsäurekristalle nichts anderes als ein auslösender Faktor der pathologischen Erscheinungen. In diesem Falle erhalten die veränderten Eiweißkörper — Eigenantikörper, die sich aus dem Zusammentreffen von Kristallen und Eiweißkörpern ergeben — eine besonders

wichtige Rolle bei der Erzeugung der Silikose. Die durch diese hervorgerufenen Veränderungen geben zusammen mit dem unspezifischen Anfangsgranulom den silikotischen Veränderungen ihre bekannte spezifische Beschaffenheit.

Die Rolle der Immunfaktoren

Die Rolle der Immunfaktoren kommt bei den meisten der in die Gruppe der Kollagenkrankheiten aufgenommenen Krankheitsbilder deutlich zum Vorschein. Einen besonderen Platz nehmen die Erscheinungen der Autoaggression ein, wie sie z. B. beim disseminierten Lupus erythematodes beschrieben wurden. Bei der Polyarthritis rheumatica sowie bei anderen Kollagenkrankheiten werden die Reaktionen zwischen Antigen und Antikörper als entscheidend für die Auslösung der pathologischen Erscheinungen und Gewebsveränderungen angesehen. Es sind zahlreiche Immunreaktionen in vitro bekannt, die für die Diagnosestellung bei diesen Erkrankungen wertvolle Dienste leisten. Unbekannt oder umstritten bleibt jedoch immer der eigentliche Erreger.

Bei der Silikose ist das auslösende Agens verhältnismäßig gut bekannt, und vielleicht ist das die Ursache dafür, daß die Untersuchungen in bezug auf den Organismus, in dem dieses seine schädliche Wirkung entfaltet, nur wenig zahlreich sind. Die immunologische Denkweise hat sich erst in letzter Zeit durchgesetzt und ist noch weit davon entfernt, als entscheidender Faktor anerkannt zu werden. Was die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer allergischen Pathogenese lenkte, war die klinische Beobachtung, daß die Arbeiter sogar in den gleichen Milieuverhältnissen in unterschiedlicher Weise auf die Einwirkung des Gesteinsstaubs ansprechen. Unter anderem wurde auch eine Theorie aufgestellt, daß der Körper nur dann in der Lage sei durch Bildung von silikotisch veränderten Geweben zu erwidern, wenn vorher eine Sensibilisierung durch Kieselsäurestaub stattgefunden hat. Eine solche Theorie könnte auf Grund von allergischen Hautreaktionen oder von Antigen-Antikörperreaktionen in vitro aufrechterhalten werden, bei der Silikose jedoch wurden solche Reaktionen nicht festgestellt.

Was die Beziehungen zwischen Silikose und Tuberkulose anbetrifft, so wurden die durch die Gegenwart des Tuberkelbacillus erzeugten allergischen Erscheinungen von manchen als entscheidend für das Auftreten und die Entwicklung der silikotischen Veränderungen angesehen. Die französische Schule mit Policard an der Spitze hat sogar eine Infektionstheorie vertreten, wonach die Silikose immer durch das Vorhandensein einer tuberkulösen Infektion bedingt ist. Später konnte nachgewiesen werden, daß die Silikose auch ohne Tuberkulose entstehen kann, was auch experimentell belegt wurde. Es wird jedoch noch immer behauptet, daß die experimentelle Silikose leichter bei mit Tuberkelbacillen infizierten Tieren hervorgerufen werden kann. Attygale, Harrison, King und Mohanty erzielten mit verschiedenen Stauben (Anthrazit, Bergwerksstaub, Kaolin) weitgehendere fibröse Veränderungen bei Tieren, denen gleichzeitig abgetötete Calmette-Bacillen eingeimpft

wurden. Nach Vigliani ist die Aktivierung der fibroplastischen Vorgänge durch abgestorbene Tuberkelbacillen durch eine nichtspezifische Potenzierung der Staubwirkung zu erklären, ähnlich wie das „Freundsche Adjuvans" (eine ölige Emulsion von abgetöteten Tuberkelbacillen) die Immunisierungskraft gewisser Substanzen mit schwacher Antigenwirkung verstärkt.

Die in den letzten Jahren in der Kenntnis der Erkrankungen durch Autoaggression gemachten Fortschritte gaben gewissen unvollständig ausgebildeten Ideen einen neuen Halt. Schon lange setzte man voraus, daß aus der Begegnung der Kieselsäure mit den Körpergeweben geschädigte Eiweißkörper resultieren, die für manche der pathologischen Krankheitserscheinungen verantwortlich gemacht werden könnten, erst in letzter Zeit jedoch ist man zum Schluß gelangt, daß diese geschädigten Eiweißstoffe die Rolle von Eigenantigenen spielen könnten. Bis zur Stunde wurden bei der humanen Silikose weder Eigenantigene noch Eigenantikörper festgestellt, hingegen gelangen einige Experimente mit besonders aufschlußreichen Ergebnissen.

Die experimentellen Untersuchungen betreffend die Rolle der Immunfaktoren bei der Silikose brachten positive Ergebnisse, so oft unter passenden Bedingungen gearbeitet wurde.

Der erste dieser Versuche ist der der amerikanischen Autoren Schell, Smith, van Riper und Fleischer. Die genannten Forscher hielten eine feine Quarzaufschwemmung in Kontakt mit normalem Kaninchenserum. Nach einer gewissen Inkubationszeit wurde der Quarzstaub einigemal gewaschen, um die nichthaftengebliebenen Eiweißkörper zu entfernen. Der so bearbeitete Quarz wurde von neuem in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und dann Kaninchen intravenös eingespritzt. 4—6 Wochen nach der ersten Injektion wiesen die Sera dieser Tiere einen hohen Agglutinationstiter für Quarzstaub, der in Kaninchenserum bebrütet worden war, auf. Die Ergebnisse waren mit allen anderen gleichzeitig untersuchten Stauben (Aluminiumoxyhydrat, Kieselsäuregel, Olivin, mit Aluminiumoxyhydrat behandelter Quarz, Berylliumoxyd und Opal) negativ. Obige Versuche wurden von Antweiler und Hirsch wieder aufgenommen und die Ergebnisse wurden sowohl für Quarzstaub als auch für die anderen kristallinen Formen der Kieselsäure (Cristobalit, Tridymit und Kieselglas) bestätigt. Diese Ergebnisse waren auch nach der Bebrütung der Stäube in verschiedenen Organhomogenisaten positiv. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß dieselben Autoren in einer Reihe von früheren Versuchen zu negativen Ergebnissen gelangten; bei diesen Versuchen jedoch wurden anstelle der kristallinen Formen der Kieselsäure lösliche und kolloide Formen verwendet.

Eine andere Bestätigung der Rolle der Immunfaktoren bei der Silikose, diesmal am Menschen, erbrachten Pernis, Cappelini und Ghezi. Homogenisate von Lungengewebe, das frisch von Leichen von an Silikose verstorbenen Arbeitern herstammte, wurden nach wiederholtem Waschen zwecks Entfernung jeder Spur von Lymphe oder Serum Tieren eingespritzt und erzeugten bei diesen eine Immunität, die durch Agglutinationsmethoden nachgewiesen wurde. Immunelektrophoretische Versuche nach der Technik von Graham und Williams bestätigten diese Ergebnisse. Die Immunisierung erfolgt nur mit Geweben von Silikose-

kranken. Parallelversuche mit normalen oder nichtsilikotischen Lungenhomogenisaten brachten keine positiven Ergebnisse.

Für die Immuntheorie der Silikose könnte man auch ein indirektes Argument anführen, und zwar die Steigerung der Histaminmenge in der Lunge und im Blut. Das wurde zum erstenmal von USPENSKI bei der Silikose beobachtet. Die Steigerung der Histaminmenge ist allen allergischen Vorgängen gemein, trotzdem kann diese Tatsache nicht immer als Anzeichen solcher Erscheinungen angesehen werden, da sie auch unter anderen Umständen anzutreffen ist und auch experimentell durch direkte Einführung von anderen Stoffen als Kieselsäure in die Trachea erzeugt werden kann.

Sicher läßt sich der allergischen und immunologischen Auffassung der Silikose vieles entgegenhalten. Die wichtigsten Gegenargumente sind das Fehlen von allergischen Reaktionen und Symptomen sowie von serologischen Reaktionen. VIGLIANI ist der Meinung, daß bei der Silikose die Antigene und entsprechenden Antikörper nur sehr langsam erzeugt werden, so daß sich eine Desensibilisierung ergibt. Es geht eine ähnliche Erscheinung vor sich wie bei Tieren, denen dauernd Antigene zur Erzielung von Antisera zugeführt werden. Auch bei diesen Tieren treten keine allergischen Erscheinungen auf, obwohl der Antikörpertiter ständig steigt. Nach der Ansicht von VIGLIANI ist die Silikose eine Erkrankung, der immunologische Erscheinungen und nicht allergische zugrunde liegen. Dadurch erklärt sich auch die Tatsache, daß die im Arbeitsgeschehen oder durch Zufall eingeatmeten kleinen Staubmengen keine pathologischen Erscheinungen hervorrufen.

Zur Erzeugung der Silikose bedarf es gewisser, verhältnismäßig großer Kieselsäuremengen. In Zusammenarbeit mit TRIPSA konnte ich in Tierversuchen an Ratten eine direkte Beziehung zwischen der applizierten Staubmenge, dem Erscheinungstermin sowie der Stärke und Ausdehnung der Gewebsveränderungen nachweisen.

Solche Beziehungen konnten für keine einzige Kollagenkrankheit nachgewiesen werden. Ebenso richtig ist es, daß bei keiner dieser Krankheiten das schädigende Agens mit solcher Leichtigkeit und Präzision gehandhabt werden kann. Wir wissen auch nichts über die mengenmäßigen Beziehungen zwischen diesem Agens einerseits und dem Ausmaße und der Intensität der pathologischen Veränderungen andererseits.

Wenn man dem Gedanken zustimmt, daß die durch die SiO_2-Kristalle erzeugten geschädigten Proteine an diesen haften bleiben und daß sie zusammen komplexe Antigene bilden, so muß die Wechselwirkung dieser letzteren mit den entstandenen Antikörpern nur in den Geweben stattfinden, wobei gleichzeitig auch Ausfällung von Antigen-Antikörperverbindungen an dieser Stelle verursacht wird. Diese Reaktion verläuft

langsam und erschöpft vollständig die gesamte Menge von Antikörpern. Das Fehlen von zirkulierenden Antikörpern erscheint auf diese Weise vollständig erklärt und kann keinen sicheren Stützpunkt für die Ablehnung der immunologischen Auffassung der Silikose darstellen.

Die mit Ausfällung von Muco- und Lipoproteinen einhergehende Antigen-Antikörperreaktion muß in den von den Staubkörnchen erzeugten unspezifischen Anfangsgranulomen stattfinden. Diese Erscheinung verändert das Aussehen und die weitere Entwicklung der Läsionen, die dadurch einen spezifischen Aspekt und besonders biologisch-chemische Kennzeichen erhalten, die vielleicht den bei einigen Kollagenkrankheiten angetroffenen gleichen. Auf diesen Aspekt werden wir noch zurückkommen.

Veränderungen der Bluteiweißkörper

Die an den strömenden Eiweißkörpern bei Silikosekranken durchgeführten Untersuchungen zeitigten Ergebnisse, die die immunologische Hypothese noch mehr verstärkten und die Beziehung zwischen Silikose und Kollagenkrankheiten enger zogen.

Das Spektrum der Bluteiweißstoffe ist bei allen Kollagenkrankheiten verändert und zeichnet sich durch Hypergammaglobulinämie aus. Auch bei der Silikose stellten verschiedene Untersuchungen an den Blutproteinen eine Verschiebung derselben im Sinne einer Hypergammaglobulinämie fest, im Falle von Zusatzinfektionen jedoch einen Anstieg der Alpha- und Betaglobuline. In unserem Institut untersuchten Barchad, Vlad und Dron das Verhalten der Proteine sowohl bei der Silikose des Menschen als auch im Tierversuch. Von der chemisch-toxischen Theorie ausgehend, führten die Autoren den Versuchstieren (Kaninchen) kolloides SiO_2 in intratrachealen Injektionen zu. Als Folge dieser Schädigung war eine Eiweißlabilität mit Zweiphasenablauf zu verzeichnen, und zwar:

1. fortschreitende Verminderung der Albumine und Vermehrung der Alpha- und Betaglobuline;

2. Rückkehr der Albumine zur Norm und bedeutender Anstieg der Gammaglobuline.

Gleichzeitige histologische Untersuchungen (Grümberg) ergaben, daß der ersten Phase ein ausgedehnter nekrotisch-exsudativer Prozeß entspricht, während die zweite Phase durch einen produktiven interstitiellen lympho-histio-plasmocytären Prozeß mit Anhäufung von fibrösem Gewebe gekennzeichnet ist. Die vollständige Wiederherstellung entsprach mikroskopisch der Ausbildung von narbigen Lungenveränderungen. Die erste Phase entspricht dem Stadium der Schädigung, die zweite zeigt die Wiederkehr normaler Verhältnisse an.

Die bei Patienten in verschiedenen Entwicklungsstadien der Silikose durchgeführten elektrophoretischen Untersuchungen ergaben das Vorhandensein einer Hypoalbuminämie, einen deutlichen Anstieg der Betafraktion und einen weniger ausgesprochenen Anstieg der Gammaglobuline. In schwereren Fällen waren diese Veränderungen ausgesprochener.

Betaglobulinämie wurde dauernd bei allen Personen beobachtet, die der Staubeinwirkung ausgesetzt waren, sogar bei gesunden Personen, während bei Krankenhauspatienten, die also der Staubwirkung nicht ausgesetzt waren, die Hypoalbuminämie und Hyperbetaglobulinämie einem starken Anstieg der Gammaglobuline Platz machten. Bei der akuten Silikose war die Eiweißlabilität ausgeprägter, die Hypoalbuminämie deutlicher, die Menge der Gammaglobuline stark erhöht, die Alpha- und Betaglobuline ebenfalls vermehrt.

Szabo und Mody führten jüngst eine Reihe von Versuchen durch, um das Verhalten der Serumeiweißstoffe bei der Silikose kennenzulernen. Wie bei den Versuchen in unserem Institut gebrauchten diese Siebenbürger Forscher als schädigendes Agens kolloide Kieselsäure, bei anderen Versuchsgruppen amorphen Quarz. Die Untersuchung der Sera erfolgte nur in den ersten Stadien nach dem Eindringen des Agens, und zwar nach der ersten und sechsten Woche bei den Kaninchen, nach 4—7 Tagen bei den Ratten, sowohl mit dem Tiseliusschen Gerät als auch mittels Papierelektrophorese. Die Ergebnisse dieser Versuche bestätigen die in Bukarest in der Phase der Schädigung erhaltenen Angaben.

Das Ergebnis der experimentellen Untersuchungen, sowohl die in unserem Institut als auch jene der Siebenbürger Autoren, bestätigen nicht die chemisch-toxische Theorie der Silikose. Das kolloide Siliciumdioxyd erzeugt eine starke Schädigung mit ausgedehnten nekrotisch-exsudativen Veränderungen, mit der offensichtlichen Tendenz jedoch zum allmählichen Erlöschen des Prozesses und Ausgang in fibröse Induration, was bei der Silikose des Menschen oder bei der durch kristalline Kieselsäure hervorgerufenen experimentellen Silikose nicht vorkommt. Was für die Silikose kennzeichnend ist, ist gerade der kontinuierliche Verlauf ohne Remissionsperioden und ohne Heilung.

Die Labilität des Bluteiweißbildes bei der Silikose wird von allen Forschern zugegeben. Der Anstieg der Gammaglobulinfraktion kann auf Rechnung der Freimachung von Antikörpern durch die geformten Elemente des Bindegewebes gesetzt werden, die in den Silikosegranulomen stark gewuchert sind. Ähnliche Verschiebungen der Bluteiweißkörper findet man bei allen Überimmunisierungsvorgängen und bei den Kollagenkrankheiten.

Im Verlaufe dieser Erkrankungen kann man außer der Verschiebung der Bluteiweißkörper im Sinne einer Vermehrung der Gammaglobuline auch einen Anstieg der Mucoproteine verzeichnen, ein Zeichen der Schädigung der Grundsubstanz. Bei der Polyarthritis rheumatica z. B. erreicht der Wert der Mucopolysaccharide im Plasma und Serum 80—130 mg/100 ml, eine Ziffer, die weit über der Norm steht.

Pernis und Carlo bestimmten die Menge der Mucoproteine im Serum und Plasma Silikosekranker. In 48 von 50 Fällen war die Menge der Mucoproteine proportional zur Schwere der Erkrankung gestiegen.

Mody, Szabo und Siky erbrachten mit Hilfe der polarographischen Methode einen indirekten Beweis für die Vermehrung der Serum-Mucoproteine bei der experimentellen Silikose.

Die biochemische Beschaffenheit der silikotischen Gewebe

Die Veränderungen des Bindegewebes bei den Kollagenkrankheiten sind degenerativer und produktiver Natur. Dabei sind die degenerativen Veränderungen charakteristischer und betreffen in erster Linie die Grundsubstanz. Die bei diesen Erkrankungen vorkommenden verschiedenen Entartungsarten — die mucoide, fibrinoide, amyloide, hyaline — sind gar nicht spezifisch für die Kollagenkrankheiten, da man ihnen auch unter anderen Umständen begegnet, sie stellen jedoch einen der Faktoren dar, die zur Definition der in dieser Kategorie gruppierten Erkrankungen herangezogen werden. Bei allen diesen Schädigungen treten die hauptsächlichen Krankheitserscheinungen in der Grundsubstanz auf, wo eine Anhäufung von Mucopolysacchariden festgestellt wird, auf die eine Reihe von örtlichen Reaktionen folgt, nämlich Ödem, Vermehrung von Histiocyten und Makrophagen mit Bildung von Granulationsgewebe, Fibroblastenreaktion und Kollagenwucherung. Eine andere bei diesen Erkrankungen regelmäßig angetroffene Erscheinung ist die Ablagerung von mucoprotein- und lipoproteinreichen Substanzen auf den fibrösen und vasculären Gebilden und den Basalmembranen. Diese Stoffe sind ausgefällte Antigen-Antikörperkombinationen und sollen für jene Kollagenkrankheiten charakteristisch sein, bei denen amyloide oder hyaline Entartung stattfindet.

Die Kollagenfasern scheinen bei diesen Vorgängen keine nennenswerten Veränderungen zu erleiden und, wie die Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop und mittels Röntgenspektrographie ergeben, behalten sie ihre normale Beschaffenheit. Die fibrilläre Wucherung ist eher ein sekundärer Vorgang. Aus diesem Grunde ist die Bezeichnung „Kollagenkrankheiten" oder „Kollagenosen" selbst unzutreffend, denn in Wirklichkeit erleidet die Grundsubstanz die Hauptschädigung.

Veränderrungen sehr ähnlicher Art mit den oben beschriebenen wurden auch bei der Silikose festgestellt. Gewebschemische Untersuchungen brachten das Vorhandensein von Mucopolysacchariden in den Histiocyten der Silikosegranulationen in unmittelbarer Nachbarschaft der von diesen phagocytierten Staubteilchen zum Vorschein (Gedigk). Collet und Daiel-Moussard konnten weder in den Reticulohistiocyten noch in den Fibroblasten der experimentellen Silikosegranulome PAS-positive Körnelung wahrnehmen, hingegen stellten sie größere Mengen in der Umgebung der Fibroblasten sowie Anhäufung von Mucopolysacchariden in der entzündlichen Gewebsflüssigkeit und der Entstehungszone der ersten Fasern fest. Größere Anhäufungen wurden in den nekrotischen Zonen der durch intraperitoneale Injektionen erzeugten experimentellen Knötchen gefunden (Mosinger, Curran u. a.).

Die chemische Zusammensetzung der silikotisch veränderten Gewebe wurde genau von der italienischen Schule in Mailand (Vigliani, Pernis u. a.) bestimmt. Nach den Angaben dieser Autoren stellt die nach dem Oxyprolingehalt festgestellte Kollagenmenge 40—45% der Gesamteiweißmenge dar. Diese Menge ist viel geringer als die im normalen kollagenen Gewebe gefundenen (95% in der Achillessehne, 74% in anderen hyalinen Geweben) und viel höher als die in der normalen Lunge festgestellte (24%).

Außer den Fasereiweißen enthält das silikotische hyaline Gewebe eine große Menge von globulären Eiweißen (60%). Unter diesen wurde eine Fraktion festgestellt, deren Ähnlichkeit mit dem Serum-Betaglobulin

augenfällig ist. Bemerkenswert ist, daß dieses Globulin sowohl bei der fibrinoiden als auch amyloiden Entartung gefunden wurde.

Kohlenhydrate finden sich im Vergleich zu den normalen oder pathologischen, jedoch nichtsilikotischen Bindegewebsarten in sehr großer Menge; in den silikotischen Gewebsmassen erreichen sie 3% und sogar mehr ihres Gehaltes an Eiweißstoffen. Diese Ziffer läßt sich mit der bei der fibrinoiden oder amyloiden Entartung gefundenen vergleichen.

Der Fettgehalt ist im ganzen größer als der anderer nichtsilikotischer hyaliner Gewebe. Diese Fette werden dargestellt durch: Phosphatide, Cerebroside, freies oder verestertes Cholesterin und Neutralfett. Wie die Betaglobuline in den silikotisch veränderten Geweben haben diese Fettstoffe ihren Ursprung im Serum und verdanken ihr Bestehen der Ausfällung der Fetteiweißstoffe. Wie bei der Amyloidosis kann man auch bei der Silikose voraussetzen, daß in den Silikoseknötchen Ausfällungserscheinungen von Antigen-Antikörperkombinationen stattfinden.

Die von den sowjetischen Autoren Pawlowa und Fedorowa festgestellte verstärkte Aktivität der Gewebshyaluronidase im Verein mit der von Meschengisser und jüngst auch von Konikowa beobachteten erhöhten Capillarpermeabilität erklären zur Genüge die Übergangsmöglichkeit von Eiweiß- und Fetteiweißfraktionen vom Blut in die Gewebe.

Bemerkungen zur Corticosteroidtherapie der Silikose

Eine der Ursachen, die zur Gruppierung von scheinbar verschiedenen Erkrankungen in dem gemeinsamen Rahmen der „Kollagenkrankheiten" beitrugen, ist sicher auch die gute Ansprechbarkeit derselben auf die Behandlung mit Corticosteroiden und Corticotrophin. Man erzielt manchmal überraschende Erfolge, besonders in den akuten Stadien; in den meisten Fällen kann man deutliche Besserungen verzeichnen, leider jedoch gibt es noch keine sichere Behandlung. Nach Absetzen der Hormone kehren die Krankheitszeichen zurück, manchmal sogar mit viel größerer Stärke, die Nebenwirkungen dieser Therapie hingegen machen ihre Fortsetzung über eine gewisse Grenze hinaus unmöglich. In den Spätstadien der Erkrankung, nach Ausbildung der fibrösen Veränderungen, bleibt sogar eine intensive Behandlung ergebnislos.

Cortison und ACTH wurden auch bei der Behandlung der Silikose versucht. Es werden gute Wirkungen auf den Allgemeinzustand der Kranken verzeichnet. Diese Ergebnisse können jedoch auf Rechnung des Allgemeineinflusses gesetzt werden, den die Nebennierenrindenhormone im Organismus ausüben, da ihre Rolle im Adaptierungsmechanismus wohlbekannt ist.

Die direkte Einwirkung von Cortison und ACTH auf das Bindegewebe ist verhältnismäßig gut erforscht, und es gibt theoretisch begründete Ursachen, eine günstige Beeinflussung des Verlaufs der Gewebs-

veränderungen bei der Silikose zu erwarten. Die Röntgenbilder der mit diesen Hormonen behandelten Silikosekranken ließen manchmal eine gute Beeinflussung erkennen. In der Station für Gewerbekrankheiten unseres Instituts erzielten Prof. Dinischiotu und seine Mitarbeiter ermutigende Ergebnisse, besonders bei akuten Formen der Silikose.

Im Experiment, das allerdings keine endgültigen Schlüsse zuläßt, konnte gezeigt werden, daß sowohl Cortison als auch ACTH einen starken Einfluß auf die durch SiO_2 erzeugten Läsionen ausübt (Policard, Tuchman-Duplessis, Marenghi und Botta u. a.).

Die Frage der Therapie ist noch lange nicht geklärt und die Auffassung der Silikose als einer vereinzelt dastehenden Erkrankung ohne pathogenetische Ähnlichkeiten kann vom Gesichtspunkt der Therapie so lange nicht fruchtbringend sein, als keine Möglichkeit besteht, die Stäube vor oder gleich nach ihrem Eindringen in den Körper zu beseitigen. Man kann mit der Möglichkeit einer wirksamen pathogenetischen Therapie der Silikose rechnen, wenn man diese zu den im Rahmen der Kollagenkrankheiten zusammengefaßten Erkrankungen rechnet.

Die Silikose eine Allgemeinerkrankung des Gesamtorganismus

Die Aufgabe jeder Pathogenesetheorie ist natürlich die Klärung des Gesamtmechanismus, der zur Bildung des Silikoseknötchens führt. Damit ist aber das Problem noch nicht erschöpft. Die Silikose des Menschen ist eine Erkrankung mit pulmonärer Lokalisierung. Der Abtransport des Staubes auf dem Lymphwege bewirkt, daß dieser bis zur Pleura und in die Mediastinallymphdrüsen gelangt, wo ebenfalls silikotische Granulome entstehen. Die Bildung solcher Granulome in anderen Organen wird als seltener angesehen und bildet einen besonderen Gegenstand für wissenschaftliche Mitteilungen. Solche Granulome wurden in der Leber und Milz beschrieben und jedesmal noch wurden, wenn nur nach ihnen gesucht wurde, die Staubteilchen aufgefunden, die zu ihrer Bildung führten; diese gelangten in die betreffenden Organe auf dem Lymph- oder Blutwege. Bei Versuchstieren kann man überall dort typische Veränderungen erzeugen, wo man Staub, der freies Siliciumdioxyd enthält, einführt: unter der Haut, in der Lunge, im Bauchraum, in der Pleurahöhle, in der vorderen Augenkammer, in der Leber und Milz nach intravenöser Einspritzung usw. Die silikotischen Veränderungen entstehen nur dort, wo der Staub auf irgendeine Weise hingelangt, so daß man von einer Kontaktwirkung sprechen kann.

Die Lokalisierung der Veränderungen bei der Silikose wird durch den Kreislauf des Staubes im Körper bestimmt. Wenn die Kieselsäureteilchen sich in derselben Weise und im gleichen Maße verbreiten könnten wie die Antigeneiweißkörper, hätten wir auch bei der Silikose disseminierte und in gewissem Maße im ganzen Körper systematisch angeordnete Veränderungen wie bei den anderen Kollagenkrankheiten. Bei einigen

dieser Erkrankungen kann man eine Bevorzugung gewisser Organe oder Gebilde seitens der Veränderungen feststellen, eine Tatsache, die nicht immer erklärt werden kann.

Bei allen Kollagenkrankheiten, auch bei der Silikose, gehen die wichtigsten pathologischen Veränderungen im Bindegewebe vor sich, wo die Schädigungen der Grundsubstanz von einer überschießenden Erzeugung von kollagenen Fasern begleitet sind, die bis zur Sklerose geht.

Der Charakter einer Allgemeinerkrankung ist in allen diesen Fällen nicht so sehr durch die Verbreitung und Systematisierung der Veränderungen als durch die allgemeinen Stoffwechselerscheinungen, die sie begleiten, gegeben.

Aus dem in den vorangehenden Kapiteln Gesagten geht hervor, daß bei der Silikose einige Momente festzustellen sind, die an Bedeutung die lokalen Veränderungen übertreffen. Die Veränderung des Eiweißbildes, die Schädigungen der Grundsubstanz, die Immunerscheinungen usw. wären allein schon imstande, die Auffassung der Silikose als einer Erkrankung des Gesamtorganismus zu rechtfertigen. Dazu kommen noch einige Reflex- und neurohormonale Abläufe, deren Bedeutung man nicht unterschätzen darf. Das Eindringen des Staubes in den Körper löst eine lange Reflexkette in verschiedenen Höhen aus. Sie haben den Zweck, die Durchlässigkeit des Körpers gegenüber dem Staub herabzusetzen oder die Ausscheidung des letzteren nach seinem Eindringen zu beschleunigen.

Die Rolle der neuro-reflektorischen Abläufe bei der Silikose wurde in besonderer Weise und mit beachtbaren Ergebnissen von der sowjetischen Schule studiert. Auf der gleichen Linie wurden auch manche rumänische Forschungen entfaltet (Lupu und Velican, Daniello, Barhad).

Die Beteiligung des innersekretorischen Systems bei der Silikose wurde erst in letzter Zeit im Rahmen der allgemeinen Theorie vom Adaptierungssyndrom in Erwägung gezogen. Das Tatsachenmaterial ist noch spärlich und wenig ausgewertet, man kann aber schon jetzt sehen, daß die innersekretorischen Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der Silikose spielen, besonders bei der Festlegung einer besonderen individuellen Ansprechbarkeit.

Bevor wir unsere Schlüsse ziehen, müssen wir noch ein Argument zugunsten der Auffassung der Silikose als Kollagenkrankheit anführen. Dieses Argument ist das Bestehen des Collinet-Caplanschen Syndroms (Silicoarthritis), das in einer Kombination der silikotischen Veränderungen mit einer Polyarthritis rheumatica besteht. Diese Kombination wäre eine Folge einer besonderen Ansprechbarkeit der Gewebe auf Stäube bei Arbeitern mit Disposition zu Polyarthritis rheumatica. Bei diesen Patienten sind die silikotischen Veränderungen viel stärker und haben einen rascheren Verlauf als bei anderen Arbeitern unter denselben Milieuverhältnissen.

Schlußfolgerungen

Es wäre vielleicht verfrüht, eine pathogenetische Theorie der Silikose nur auf Grund der oben erwähnten Tatsachen aufzustellen. Manche von ihnen müssen trotzdem berücksichtigt werden, wenn sie auch noch überprüft und einige Fragen noch geklärt werden müssen. Wenigstens als Arbeitshypothese könnte man folgende Punkte annehmen:

1. Die Silikose ist eine Allgemeinerkrankung des Gesamtorganismus mit hauptsächlichem Befall der Lunge am Orte des Zusammentreffens des Staubes mit den Geweben.

2. Die Haupterscheinungen der Silikose gehen im Bindegewebe des Lungeninterstitiums vor sich. Die Erscheinungen der Begegnung zwischen Staub und Geweben nehmen das Bild eines unspezifischen Entzündungsprozesses an mit einer exsudativen Phase, auf die eine proliferative folgt. Zum Unterschied von anderen Stäuben erzeugen die durch freies Siliciumdioxyd enthaltenden Stäube hervorgerufenen Veränderungen eine Krankheit mit progressivem Verlauf, deren charakteristisches Merkmal das Silikoseknötchen ist. Dieses Gebilde kann nicht als eine gewöhnliche Entwicklung zur Silikose des entzündlichen Anfangsprozesses angesehen werden, noch als Fremdkörperreaktion, noch auch als Kombination der beiden. Die tiefgehenden Schädigungen der Grundsubstanz des Bindegewebes, die die Silikoseveränderungen begleiten, erheischen eine umfassendere Deutung.

3. Das freie Siliciumdioxyd in kristalliner Form, das ursächliche Agens bei der Silikose, kann nur für einige Aspekte des Krankheitsgeschehens verantwortlich gemacht werden und zwar für den Entzündungsprozeß, die Phagocytose, den Transport auf dem Lymphwege und gewisse schwielige Veränderungen, wie jede andere Staubart. Der Kristallaufbau des Siliciumdioxyds übt einen starken Einfluß auf die Serum- und Gewebseiweißkörper aus, die sie verändert. Diese Stoffe bilden allein oder in Verbindung mit den Kristallen, die sie erzeugt haben, Eigenantigene und lösen die Bildung von Eigenantikörpern aus.

4. Die Antigen-Antikörperreaktionen finden im Bindegewebe in Gegenwart der Kieselsäureteilchen statt und rufen gleichzeitig die Ausfällung der aus dem Blutserum stammenden Eiweißkörper — Muco- und Lipoproteine — hervor. Es ergeben sich tiefe Schädigungen der Grundsubstanz, vergleichbar mit denen bei manchen Kollagenkrankheiten, besonders der Amyloidose. Die Schädigung der Grundsubstanz ist begleitet oder gefolgt von einer Wucherung der Kollagenfasern; auf diese Weise entstehen und entwickeln sich die Silikoseknötchen. Die Form dieser Knötchen hängt von der Gegenwart der Staubteilchen ab, die den Fasern eine bestimmte Richtung geben.

5. Das Bestehen eines Entzündungsprozesses, der immunologischen Erscheinungen, der Eiweißlabilität und der Schädigung der Grundsub-

stanz rechtfertigt die Einreihung der Silikose unter die sog. „Kollagenkrankheiten".

6. Diese Einreihung bringt zweifellos interessante Gesichtspunkte für das Verständnis der Pathogenese der Silikose. Sie könnte gleichzeitig einen wertvollen Beitrag zum Studium der Kollagenkrankheiten darstellen, da die Silikose über ein genau bekanntes ursächliches Agens verfügt, mit dem man experimentelle Modelle erzeugen kann, was bei den anderen Kollagenkrankheiten nicht der Fall ist.

Literatur

Antweiler, H., u. E. Hirsch: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Entstehung von Antikörpern bei der Entwicklung der Silikose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 678—685 (1956). — Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Antikörperbildung bei der Silikose. Z. Immun.-Forsch. **114**, 378—392 (1957). — Attygalle, D., C. V. Harrison, E. J. King and G. P. Mohanty: Infective pneumoconiosis I. The influence of dead tubercle bacilii (BCG) on the dust lesions produced by anthracite, coal mine dusts, and kaolin in the lungs of rats and guinea pigs. Brit. J. industr. Med. **11**, 245 (1954). — Barhad, B.: Contributii la studiul silicozei. Studiul reactivităţii organismului la mediul de muncă cu pulberi industriale, 8. 225. Bucureşti: Editura Medicală 1956. — Barhad, B., A. Vlad şi F. Dron: Studii asupra rolului proteinelor in fiziopatologia silicozei. Rev. Fiziol. **3**, 520—528 (1956). — Proteines plasmatiques et silicose. Arch. Mal. Prof. **18**, 511—525 (1957). — Beckmann, H., H. Antweiler u. A. Hilgers: Elektrophoretische Untersuchungen der Serumproteinfraktionen bei Silikosen und Silikotuberkulosen im Vergleich mit verschiedenen Serumlabilitätsreaktionen. Beitr. Silikoseforsch. **1953**, H. 20, 1—21. — Clerici, E., e B. Pernis: Studi chimico-biologici sul tessuto jalino della silicosi. Nota V, I lipidi. Med. d. Lavore. **48**, 449—452 (1957). — Collet, A., et H. Daniel-Moussard: Etude histologique et histochimique du granulôme experimentel par test peritoneall chez le rat. Bull. Micr. appl. **6**, 1—8 (1956). — Curran, R. C.: Observation on the formation of collagen in quartz lesion. J. Path. Bakt. **1953**, 271—282. — Daniello, L., S. Cupcea şi L. Prodan: Silicoza şi Silico-tuberculoza. Bucureşti: Ed. Stat pt. Literaturã Stiinţificã, 1953. — Dinischiotu, G. T., L. Pilat, B. Moscovici, R. Lillis, N. Muica u. A. Vlad: Versuche einer Kortikotherapie der Silikose. Weimar, Therapiekongr. 5. —7. Mai 1958. — Fusco, M., et P. Piccoli: Action de la poudre de quartz sur les proteines du serum. Arch. Mal. Prof. **18**, 9—13 (1957). — Gärtner, H.: Der derzeitige Stand der Staublungenforschung. Die Staublungenerkrankungen. Bd. 2. Wissenschaftliche Forschungsberichte, Naturwissenschaftliche Reihe. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1954. — Gedigk, P., u. W. Pioch: Über die Bildung von organischen Substanzen in Siliciumoxydgranulomen. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 513—535 (1956). — King, B. J., u. G. Nagelschmidt: Die pathologische Wirkung verschiedener Mineralstaube im Tierversuch. Die Staublungenerkrankungen. Bd. 2. Wissenschaftliche Forschungsberichte, Naturwissenschaftliche Reihe. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1954. — Klemperer, P.: Der Begriff der Kollagenkrankheiten. Wien. klin. Wschr. **1955**, Nr 19, 337—341. — Klosterkötter, W.: Die Wirkung verschiedener Kieselsäureformen im Tierexperiment. Die Staublungenerkrankungen. Bd. 2. Wissenschaftliche Forschungsberichte, Naturwissenschaftliche Reihe. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1954. — Staubspeicherung und Serumproteinfraktionen. Beitr. Silikoseforsch. **1955**, H. 34, 17—30. — Komikowa, G. S.: O roli sistemã ghialu. ronidaza-ghialuronovaia kislota v mehanisme narușenia kapiliarnoi proniţaemosti

pri silikoze i silikatoze Borba s Silikozom I, II, S. 297—305. Moskwa: Izdatelstwo Akademii Nauk SSSR. 1955. — Lupu, N. Gh., şi C. Velikan: Rolul sistemului nervos în patogenia pneumoconiozelor. Ed. Acad. R. P. R., 1953, S. 150. — Marenghi, B., u. L. Bota: Zit. von E. C. Vigliani: Neuere Ergebnisse der Silikoseforschung in Italien. Die Staublungenerkrankungen. Bd. 2. Wissenschaftliche Forschungsberichte, Naturwissenschaftliche Reihe. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1954. — Mesenghiser, S. M.: Pronitaemosti sosudov pri silicoze. Silicoz Medghiz. Moskwa: Dokladî Akademii SSSR. 1950. — Miall, W. E., A. Caplan, A. L. Cochrane, G. G. Kilpatrick and P. D. Olthan: An epidemiological study of rheumatoid arthritis associated with caracteristic dust x ray appearance in coal-workers. Brit. med. J. **1953**, Nr 4848, 1231—1236. — Mosinger, M.: Sur la pathologie et la pathogénie de la silicose, mésenchymatose sclérosante. Le role du système neuro-ergonal. Influence de certains facteurs agressifs. Arch. Mal. Prof. **18**, S. 361 à 411 (1957). — Pavlova, I. V., şi V. I. Fedorova: Aktivnosti ghialuronidazâ legoccinoi tkani pri eksperimentalnom silikoze. Borba s Silikozom **2**, 292—296. — Pernis, B.: Studi chimico-biologici del tesuto jaline della silicosi. Nota I. Sul contenuto in proteine fibrose (collageno ed elastina). Med. d. Lavoro **46**, 659—667 (1955). — Studi chimico-biologici sul tessuto jalino della silicosi. Nota II. Gli spectri di assorbimento nella ultraviolete. Med. d. Lavoro **46**, 668—675 (1956). — Elementi chimico-biologici per l'inquadramento della silicosi nell'ambito della patologia generale dei tessuti connetive. Med. d. Lavoro **47**, 73 (1956). — Pernis, B., e A. Bairati jr.: Studi biochimici e biofisici sul tessuto jalino della silicosi. I. La composizione chimica. Bull. Soc. ital. Biol. sper. **32**, 97—99 (1956). — Pernis, B., A. Bairati e G. Frigerio: La ultrastruttura del tessuto fibroialino della silicosi. Med. d. Lavoro **47**, 439—459 (1956). — Pernis, B., R. Cappelini e I. Ghezzi: Analisi immunologice del nodullo silicotico. Med. d. Lavoro **48**, 380—386 (1957). — Pernis, B., e S. Carlo: Le mucoproteine del siero nella silicosi. Med. d. Lavoro **47**, 5—12 (1956). — Pernis, B., e E. Clerici: Studi chimico-biologici sul tessuto jalino della silicosi. Nota IV. Sul contenuto in carboidrati. Med. d. Lavoro **48**, 238—246 (1957). — Pernis, B., e E. Ghislandi: Studi chimico-biologici sullo jalino della silicosi. Nota III. Identificazione di una frazione proteica avente la caracteristiche chimiche della beta-globuline. Med. d. Lavoro **47**, 460—464 (1956). — Policard, A., et H. Tuchman-Duplessis: Influence du hormone corticotrope hypophysaire (A.C.T.H.) sur la dissemination dans l'organisme, des particules dans le peritoine. C. R. Acad. Sci. (Paris) **232**, 1888—1890 (1951). — Rosenkranz, K. A.: Das Verhalten der Serumproteinfraktionen bei der Silico-Tuberkulose. Beitr. Silikose-Forsch. **48**, 1—43 (1957). — Schell, L. D., B. Smith, J. van Riper and E. Fleisher: Toxicity of Silica II characteristics of protein films adsorbed by quarz. Arch. Ind. Hyg. a Occup. Med. **9**, 29 (1954). — Schumacher, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Adsorption von Bluteiweiß-Fraktionen an Quarz und andere Mineralpartikel. Beitr. Silikose-Forsch. **41**, 19—32 (1956). — Szabo, I., şi J. Mody: Contributii experimentale la studiul disproteinemiei în silicozâ. Rev. Med. (Turgu Mures) **4**, Nr 2 (1958). — Tripsa, R., şi I. Grümberg: Silicoza experimentaâ la sobolani in functie de cantitatea de siliciu administratâ. Igiena (Bucuresti) **7**, 3—12 (1958). — Tripsa, R., I. Grümberg, I. Sarf şi L. Petrescu: Silicoza experimentalâ la sobolani. Igiena (Bucuresti) **6**, 3—10 (1957). — Uspenski, V. J.: Eksperimentalnâi ghistaminovâi pnevmoscleroz. Arhiv Patologhii **14**, 46—56 (1952). — Vigliani, E. C., and B. Pernis: Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of silicosis. Brit. J. industr. Med. **15**, 8 (1958). — Venturello, G.: Mecanismo chimico-fisico del processo silicotigeno. Med. d. Lavoro **48**, 669—680 (1957).

Dr. I. Grümberg, Instituto de Igiena si Sanatate Publica
Bucaresti (Rumänien), Sos. Stefan cel Mare Nr. 89

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Fremdstoffe in Lebensmitteln

mit besonderer Berücksichtigung der Konservierung in tabellenförmiger Anordnung

Von **S. Walter Souci,** Direktor der Deutschen Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, München, und **Eugen Mergenthaler,** Wissenschaftliches Mitglied der Deutschen Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, München. IV, 307 Seiten Gr.-8°. 1958. Ganzleinen DM 48.—

In neuerer Zeit wird die Aufmerksamkeit aller Kreise in zunehmendem Maße auf die Fremdstoffe in der Nahrung gelenkt, und eine Reihe von Ländern bereitet Gesetze vor, die ein Übermaß solcher Fremdstoffe eindämmen sollen. Trotzdem wird sich aber für bestimmte Anwendungsgebiete, so das der Konservierung, die Verwendung sog. „chemischer" Verfahren nicht ganz vermeiden lassen, und es muß das Ziel sein, in diesen Fällen nur solche Stoffe zu verwenden, die bei ausreichender technischer Wirkung ein erreichbares Mindestmaß an Gefährdungsmöglichkeiten für den Menschen mit sich bringen. Um dies zu erreichen, ist es notwendig, alle Angaben über Anwendungsweise, technische Notwendigkeit im Interesse des Verbrauchers, Ergebnisse von Tierversuchen u. dgl. auszuwerten und sich auch ein Bild zu verschaffen von den gesetzlichen Vorschriften fremder Länder und den Empfehlungen wissenschaftlicher Gremien, die zum Studium dieser Fragen eingesetzt sind. Da das Schrifttum hierüber außerordentlich verstreut ist und zahlreiche Erfahrungen überhaupt nicht publiziert vorliegen, soll mit der vorliegenden Zusammenstellung eine Gesamtübersicht über das Gebiet gegeben werden, wobei neben dem Schwerpunkt „Konservierungsmittel" auch Antibiotica, Antioxydantien, Stoffe gegen Vitaminverluste, Stoffe gegen Änderungen der Konsistenz und das Entmischen von Flüssigkeiten, Stoffe gegen Kristallisationsvorgänge und gegen Schaumbildung, gegen das Altbackenwerden des Brotes und gegen das Weichwerden pflanzlicher Produkte, ferner Feuchthaltungsmittel, Überzugsmittel, Antitrübungsmittel, schließlich Saatbeizmittel, Schädlingsbekämpfungsmittel und reifungsbeschleunigende Stoffe mitberücksichtigt sind. Insgesamt sind 436 Stoffe bzw. Stoffgruppen erfaßt.

Durch die Aufführung der Strukturformeln der analytischen Bestimmungsmethoden sowie umfassende Schrifttumsangaben soll gleichzeitig auch den Bedürfnissen des chemischen Laboratoriums entsprochen werden; die Angaben der zahlreichen Handelsbezeichnungen dienen den Zwecken der Praxis. Ein nach Fremdstoffen einerseits und Lebensmitteln andererseits unterteiltes Register ermöglicht ein rasches Nachschlagen.

Mit dem Buch werden alle Kreise angesprochen, die sich mit Fragen der Konservierung zu beschäftigen haben, daneben Kreise der landwirtschaftlichen Erzeugung, soweit es sich um Stoffe handelt, die in irgendeiner Weise in das Lebensmittel gelangen können. Aber auch außerhalb der Lebensmittelindustrie und Landwirtschaft können Angaben des Buches von Interesse sein, soweit analoge technische Wirkungen, wie die der Konservierung, des Oxydationsschutzes, der Feuchthaltung u. dgl. angestrebt werden.

VERLAG VON J. F. BERGMANN / MÜNCHEN

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany